

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vipdomet 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato equivalente a 12,5 mg di alogliptin e 850 mg di metformina cloridrato.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato equivalente a 12,5 mg di alogliptin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Comprese giallo chiaro, oblunghe (circa 21,0 mm di lunghezza per 10,1 mm di larghezza), biconvesse, rivestite con film con "12.5/850" impresso su un lato e "322M" impresso sull'altro lato.

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Comprese giallo pallido, oblunghe (circa 22,3 mm di lunghezza per 10,7 mm di larghezza), biconvesse, rivestite con film con "12.5/1000" impresso su un lato e "322M" impresso sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vipdomet è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2:

- come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina da sola o in pazienti già in trattamento con la associazione di alogliptin e metformina.
- in associazione con pioglitazone (terapia di triplice associazione) come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina e pioglitazone.
- in associazione con insulina (terapia di triplice associazione) come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti in cui l'insulina a un dosaggio stabile e la metformina da sola non forniscono un controllo glicemico adeguato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per i differenti regimi posologici, Vipdomet è disponibile in compresse rivestite con film da 12,5 mg/850 mg e 12,5 mg/1.000 mg.

Adulti (età ≥18 anni) con normale funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] ≥90 mL/min)

La dose deve essere personalizzata sulla base del regime di terapia attuale del paziente.

Per i pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina cloridrato da sola, la dose raccomandata è di una compressa da 12,5 mg/850 mg o 12,5 mg/1.000 mg due volte al giorno, corrispondenti a 25 mg di alogliptin più 1.700 mg o 2.000 mg di metformina cloridrato al giorno, in base alla dose di metformina cloridrato che il paziente sta già assumendo.

Per i pazienti non adeguatamente controllati in duplice terapia con la dose massima tollerata di metformina e pioglitazone, la dose di pioglitazone deve essere mantenuta e Vipdomet somministrato in concomitanza; alogliptin deve essere assunto alla dose di 12,5 mg due volte al giorno (25 mg di dose giornaliera totale) e metformina cloridrato a un dosaggio analogo (850 mg o 1.000 mg due volte al giorno) a quello che il paziente sta già assumendo.

Deve essere prestata attenzione quando alogliptin è utilizzato in associazione con metformina e un tiazolidinedione in quanto è stato osservato un incremento del rischio di ipoglicemia con questa terapia tripla (vedere il paragrafo 4.4). In caso di ipoglicemia, può essere considerata una dose inferiore di tiazolidinedione o metformina.

Per i pazienti che erano in trattamento con compresse separate di alogliptin e metformina (come duplice terapia o come parte di triplice terapia con insulina), entrambi alogliptin e metformina devono essere dosati al dosaggio giornaliero totale già assunto dal paziente; la dose singola di alogliptin deve essere dimezzata in quanto sarà assunta due volte al giorno, mentre il dosaggio di metformina deve rimanere invariato.

Per i pazienti non adeguatamente controllati in duplice terapia con insulina e la dose massima tollerata di metformina, la dose di Vipdomet deve fornire alogliptin dosato a 12,5 mg due volte al giorno (25 mg di dose giornaliera totale) e una dose di metformina a un dosaggio analogo a quello già assunto dal paziente.

Per ridurre il rischio di ipoglicemia può essere considerata una dose più bassa di insulina.

Dose giornaliera massima

La dose giornaliera massima raccomandata di 25 mg di alogliptin non deve essere superata.

Popolazioni speciali

Anziani (età ≥65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età. Tuttavia, la dose di alogliptin deve essere stabilita con prudenza in pazienti di età avanzata a causa della potenziale ridotta funzionalità renale in questa popolazione.

Insufficienza renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con GFR <60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Vipdomet, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

GFR mL/min	Metformina	Alogliptin*
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	Nessun aggiustamento della dose La dose giornaliera massima è 25 mg
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose giornaliera massima è 12,5 mg
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose giornaliera massima è 12,5 mg
<30	Metformina è controindicata.	La dose giornaliera massima è 6,25 mg

* L'aggiustamento della dose di alogliptin si basa su uno studio di farmacocinetica che ha valutato la funzione renale utilizzando valori di clearance della creatinina (CrCl) stimata secondo l'equazione di Cockcroft-Gault.

Insufficienza epatica

Vipdomet non deve essere usato per pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Vipdomet nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Vipdomet deve essere assunto due volte al giorno a causa della farmacocinetica del suo componente metformina. Deve inoltre essere assunto con i pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate a metformina. Le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Non deve essere assunta una dose doppia nello stesso momento; la dose dimenticata deve essere saltata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o storia di severa reazione di ipersensibilità, compresi reazione anafilattica, shock anafilattico e angioedema, a qualsiasi inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica);
- Precoma diabetico;
- Insufficienza renale severa (GFR <30 mL/min);
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzione renale quali:
 - disidratazione,
 - infezione severa,
 - shock;
- Patologia acuta o cronica che può causare ipossia tissutale (vedere paragrafo 4.4) quale:
 - insufficienza cardiaca o respiratoria,
 - recente infarto miocardico,
 - shock;
- Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4);
- Intossicazione acuta da alcool, alcolismo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Vipdomet non deve essere usato in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Vipdomet non è un sostituto dell'insulina in pazienti che richiedono insulina.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma severa, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi.

L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di Vipdomet deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di Vipdomet e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (<7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (>5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di Vipdomet deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. Metformina è controindicata in pazienti con GFR <30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

La compromissione della funzione renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere prestata particolare cautela in situazioni in cui la funzione renale può diventare insufficiente, per esempio quando si instaura una terapia antipertensiva o diuretica oppure quando si inizia un trattamento con medicinali anti--infiammatori non steroidei (FANS).

Interventi chirurgici

Poiché Vipdomet contiene metformina, la sua assunzione deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Insufficienza epatica

Alogliptin non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica severa (Child-Pugh score >9), pertanto l'uso non è raccomandato in tali pazienti (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Uso con altri medicinali anti-iperglicemizzanti e ipoglicemia

L'insulina è nota per causare ipoglicemia. Pertanto, può essere presa in considerazione una dose inferiore di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando questo medicinale è utilizzato in associazione con Vipdomet (vedere paragrafo 4.2).

Dato l'aumentato rischio di ipoglicemia in associazione con pioglitazone, può essere presa in considerazione una dose inferiore di pioglitazone per ridurre il rischio di ipoglicemia quando questo medicinale è utilizzato in associazione con Vipdomet (vedere paragrafo 4.2).

Associazioni non studiate

Vipdomet non deve essere utilizzato in associazione con una sulfonilurea, in quanto la sicurezza e l'efficacia di questa associazione non sono state pienamente stabilite.

Variazione dello stato clinico di pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente controllato

Poiché Vipdomet contiene metformina, i pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente ben controllato con Vipdomet che sviluppano anomalie di laboratorio o malattie cliniche (in particolare malattie vaghe e poco definite) devono essere tempestivamente valutati per verificare la presenza di chetoacidosi o acidosi lattica. La valutazione deve comprendere gli elettroliti e i chetoni sierici, il glucosio nel sangue e, se indicato, il pH ematico, i livelli di lattato, piruvato e metformina. Se si verifica acidosi di qualsiasi genere, Vipdomet deve essere immediatamente interrotto e devono essere avviate altre opportune misure correttive.

Reazioni diipersensibilità

Reazioni diipersensibilità, comprese le reazioni anafilattiche, angioedema e condizioni di dermatite esfoliativa compresa la sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme sono state osservate con gli inibitori DPP-4 e spontaneamente riportate per alogliptin dopo la commercializzazione. Negli studi clinici di alogliptin, le reazioni anafilattiche sono state riportate con una bassa incidenza.

Pancreatite acuta

L'impiego di inibitori DPP-4 è stato associato a un rischio di sviluppare una pancreatite acuta. In un'analisi aggregata dei dati di 13 studi, le percentuali totali di segnalazioni di pancreatite in pazienti trattati con alogliptin 25 mg, alogliptin 12,5 mg, controllo attivo o placebo sono state 2, 1, 1 o 0 eventi su 1.000 anni paziente, rispettivamente. Nello studio di outcome cardiovascolare, i tassi di segnalazione di pancreatite in pazienti trattati con alogliptin o con placebo sono stati 3 o 2 eventi per 1.000 anni paziente, rispettivamente. Sono state spontaneamente segnalate reazioni avverse di pancreatite acuta dopo la commercializzazione. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta: dolore addominale severa, persistente con possibile irradiazione alla schiena. Se si sospetta pancreatite, il trattamento con Vipdomet deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con Vipdomet non deve essere ripreso. Deve essere prestata attenzione nei pazienti con storia di pancreatite.

Effetti epatici

Dopo la commercializzazione, sono stati segnalati casi di disfunzioni epatiche compresa l'insufficienza epatica. Non è stato stabilito un rapporto causale. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per verificare eventuali anomalie epatiche. Acquisire tempestivamente esami di funzionalità epatica in pazienti con sintomi che suggeriscono la presenza di lesione epatica. Se si riscontrano anomalie e non è stabilita un'etiologia alternativa, prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con alogliptin.

Pemfigoide bolloso

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati, in pazienti che assumono inibitori DPP-4, compreso alogliptin, casi di pemfigoide bolloso. Se si sospetta pemfigoide bolloso, il trattamento con alogliptin deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La co-somministrazione di 100 mg di alogliptin una volta al giorno e di 1.000 mg di metformina cloridrato due volte al giorno per 6 giorni in soggetti sani non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di alogliptin o metformina.

Con Vipdomet non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica specifici tra farmaci. Il paragrafo seguente descrive le interazioni osservate con i singoli componenti di Vipdomet (alogliptin/metformina) come segnalato nei rispettivi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Interazioni con metformina

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di Vipdomet deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Medicinali cationici

Le sostanze cationiche eliminate tramite secrezione tubulare renale (ad es. cimetidina) possono interagire con la metformina perché competono con gli stessi sistemi di trasporto tubulare renale. Uno studio condotto su sette volontari normali sani ha dimostrato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, aumentava l'esposizione sistemica (Area sotto la curva, AUC) della metformina del 50% e il C_{max} dell'81%. Pertanto, devono essere considerati un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose entro la posologia raccomandata e variazioni nel trattamento diabetico in caso di co-somministrazione di medicinali cationici eliminati tramite secrezione tubulare renale.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

Medicinali con attività iperglicemizzante intrinseca

Glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), beta-2-agonisti e diuretici (vedere anche paragrafo 4.4) possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il monitoraggio del glucosio ematico, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, il dosaggio di Vipdomet deve essere aggiustato durante la terapia concomitante e al momento della sua interruzione.

ACE Inibitori

Gli ACE inibitori possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio di Vipdomet deve essere aggiustato durante la terapia concomitante e al momento della sua interruzione.

Effetti di altri medicinali su alogliptin

Alogliptin è principalmente escreto immodificato nell'urina e il metabolismo ad opera del sistema enzimatico citocromo (CYP) P450 è trascurabile (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, le interazioni con gli inibitori CYP non sono previste e non sono state osservate.

I risultati degli studi di interazione clinica dimostrano inoltre che non vi sono effetti clinicamente rilevanti di gemfibrozil (un inibitore CYP2C8/9), fluconazolo (un inibitore CYP2C9), chetoconazolo (un inibitore CYP3A4), ciclosporina (un inibitore della glicoproteina-P), voglibosio (un inibitore della alfa-glucosidasi), digossina, metformina, cimetidina, pioglitazone o atorvastatina sulla farmacocinetica di alogliptin.

Effetti di alogliptin su altri medicinali

Studi *in vitro* suggeriscono che alogliptin non inibisce né induce isoforme del CYP 450 a concentrazioni ottenute con la dose raccomandata di 25 mg di alogliptin (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, l'interazione con substrati di isoforme del CYP 450 non è prevista e non è stata osservata. In studi *in vitro*, alogliptin non è risultato essere né un substrato né un inibitore dei trasportatori chiave associati alla distribuzione del principio attivo nei reni: trasportatore anionico organico-1, trasportatore anionico organico-3 oppure trasportatore cationico organico-2 (OCT2). Inoltre, i dati clinici non suggeriscono interazione con gli inibitori della glicoproteina-P o substrati.

In studi clinici, alogliptin non ha avuto effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di caffeina, (R)-warfarin, pioglitazone, gliburide, tolbutamide, (S)-warfarin, destrometorfano, atorvastatina, midazolam, un contraccettivo orale (noretindrone e etinilestradiolo), digossina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, offrendo quindi prova *in vivo* di una bassa propensione a causare interazione con i substrati di CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteina-P e OCT2.

In soggetti sani, alogliptin non ha avuto effetti sul tempo di protrombina o International Normalised Ratio (INR) quando somministrato in concomitanza con warfarin.

Associazione di alogliptin con altri medicinali antidiabetici

I risultati degli studi con metformina, pioglitazone (tiazolidinedione), voglibosio (inibitore dell'alfaglucosidasi) e gliburide (sulfonilurea) non hanno mostrato interazioni farmacocinetiche di rilevanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di Vipdomet in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su ratti in gravidanza trattati con alogliptin più metformina in trattamento combinato hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3) a circa 5-20 volte (per metformina e alogliptin rispettivamente) l'esposizione umana alla dose raccomandata.

Vipdomet non deve essere usato durante la gravidanza.

Rischi correlati ad alogliptin

Non ci sono dati relativi all'uso di alogliptin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Rischi correlati a metformina

Una quantità limitata di dati sull'uso di metformina nelle donne in gravidanza non indica un aumento di rischio di anomalie congenite. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva a dosi clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non sono stati effettuati studi su animali durante l'allattamento con le sostanze attive combinate di Vipdomet. In studi eseguiti con le singole sostanze attive, sia alogliptin che metformina venivano escreti nel latte di ratti durante l'allattamento. Non è noto se alogliptin sia escreto nel latte umano. Metformina viene escreta nel latte umano in piccole quantità. Un rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Vipdomet tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di Vipdomet sulla fertilità degli esseri umani non è stato studiato. Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità in studi condotti su animali con alogliptin o con metformina (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vipdomet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono tuttavia essere avvisati del rischio di ipoglicemia in particolare quando utilizzato in associazione con insulina o pioglitazone.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La pancreatite acuta è una reazione avversa severa ed è riconducibile al componente alogliptin di Vipdomet (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni di ipersensibilità, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, le reazioni anafilattiche e l'angioedema sono gravi e sono dovute alla componente alogliptin di Vipdomet (vedere paragrafo 4.4). L'acidosi lattica è una reazione avversa severa, che può verificarsi molto raramente (<1/10.000) ed è riconducibile alla componente metformina di Vipdomet (vedere paragrafo 4.4). Altre reazioni, come infezioni delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, cefalea, gastroenterite, dolore addominale, diarrea, vomito, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, prurito, rash e ipoglicemia possono verificarsi frequentemente (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) (vedere paragrafo 4.4) e sono riconducibili a Vipdomet.

Studi clinici condotti a supporto dell'efficacia e della sicurezza di Vipdomet prevedevano la co-somministrazione di alogliptin e metformina in compresse separate. Tuttavia, i risultati degli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che le compresse rivestite con film di Vipdomet sono bioequivalenti alle dosi corrispondenti di alogliptin e metformina co-somministrati in compresse separate.

Le informazioni fornite si basano su un totale di 7.150 pazienti con diabete mellito di tipo 2, comprendenti 4.201 pazienti trattati con alogliptin e metformina, che hanno partecipato a 7 studi clinici di fase 3 in doppio cieco con controllo attivo o placebo. Questi studi hanno valutato gli effetti dell'alogliptin e della metformina co-somministrati sul controllo glicemico e la loro sicurezza come terapia di associazione iniziale, come duplice terapia in pazienti inizialmente trattati con sola metformina e come terapia aggiuntiva a un tiazolidinedione o insulina.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Alogliptin	Metformina	Vipdomet
Infezioni e infestazioni			
infezioni delle vie respiratorie superiori	comune		comune
nasofaringite	comune		comune
Disturbi del sistema immunitario			
ipersensibilità	non nota		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
acidosi lattica		molto raro	
carenza di vitamina B ₁₂		molto raro	
ipoglicemia	comune		comune
Patologie del sistema nervoso			
cefalea	comune		comune
sapore metallico		comune	
Patologie gastrointestinali			
gastroenterite			comune
dolore addominale	comune	molto comune	comune
diarrea	comune	molto comune	comune
vomito		molto comune	comune
gastrite			comune
malattia da reflusso gastroesofageo	comune		comune
perdita di appetito		molto comune	
nausea		molto comune	
pancreatite acuta	non nota		
Patologie epatobiliari			
epatite		molto raro	
anomalie dei test di funzionalità epatica		molto raro	
disfunzione epatica, compresa insufficienza epatica	non nota		

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Alogliptin	Metformina	Vipdomet
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
prurito	comune	molto raro	comune
rash	comune		comune
eritema		molto raro	
condizioni di dermatite esfoliativa compresa la sindrome di Stevens-Johnson	non nota		
eritema multiforme	non nota		
angioedema	non nota		
orticaria	non nota	molto raro	
pemfigoide bolloso	non nota		
Patologie renali e urinarie			
nefrite interstiziale	non nota		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Acidosi lattica: 0,03 casi/1.000 anni paziente, (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato ad una riduzione nell'assorbimento di vitamina B₁₂ e in generale sembra essere privo di importanza clinica. Tuttavia, molto raramente può comportare carenza di vitamina B₁₂ clinicamente significativa (per esempio, anemia megaloblastica).

Sintomi gastrointestinali si verificano con maggiore frequenza durante l'inizio della terapia e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Questi possono essere prevenuti assumendo metformina in 2 dosi giornaliere durante o dopo i pasti.

Sono stati riportati casi isolati di anomalie dei test di funzionalità epatica o di epatite che si sono risolti dopo la sospensione della metformina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili riguardanti il sovradosaggio di Vipdomet.

Alogliptin

Le dosi più elevate di alogliptin somministrate in studi clinici sono state dosi singole di 800 mg a soggetti sani e dosi di 400 mg una volta al giorno per 14 giorni a pazienti con diabete mellito di tipo 2 (equivalenti, rispettivamente, a 32 volte e 16 volte la dose giornaliera totale raccomandata di 25 mg di alogliptin).

Metformina

Un severo sovradosaggio di metformina o rischi concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Gestione

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate misure di supporto appropriate sulla base dello stato clinico del paziente.

L'emodialisi rimuove quantità minime di alogliptin (circa il 7% della sostanza è stata rimossa durante una sessione di emodialisi di 3 ore). Pertanto, l'emodialisi ha scarso vantaggio clinico in caso di sovradosaggio con alogliptin. Non è noto se alogliptin viene rimosso da dialisi peritoneale.

Il metodo più efficace per rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali usati nel diabete; combinazioni di medicinali orali per la riduzione del glucosio nel sangue.

Codice ATC: A10BD13.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Vipdomet associa due medicinali anti-iperglicemici con meccanismi di azione complementari e distinti per migliorare il controllo glicemico in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: alogliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), e metformina, un componente della classe delle biguanidi.

Alogliptin

Alogliptin è un inibitore potente e altamente selettivo della DPP-4, oltre 10.000 volte più selettivo per la DPP-4 che per altri enzimi correlati compresi DPP-8 e DPP-9. DPP-4 è il principale enzima coinvolto nella degradazione rapida degli ormoni incretinici, del peptide 1 simil-glucagone (GLP-1) e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente), rilasciati dall'intestino e i cui livelli aumentano in risposta ad un pasto. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la secrezione dalle cellule beta pancreatiche, mentre GLP-1 inibisce anche la secrezione del glucagone e la produzione epatica di glucosio. Alogliptin, pertanto, migliora il controllo glicemico tramite un meccanismo glucosio-dipendente, per mezzo del quale il rilascio di insulina viene potenziato e i livelli di glucagone soppressi quando i livelli di glucosio sono elevati.

Metformina

Metformina è una biguanide con effetti antiperglicemico, che diminuisce sia il glucosio plasmatico basale che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina, per cui non produce ipoglicemia.

Metformina può agire mediante 3 meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi;
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio;
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

Metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno sintetasi. Inoltre, aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL (Low Density Lipoprotein) e dei trigliceridi.

Efficacia clinica

Studi clinici condotti a supporto dell'efficacia di Vipdomet prevedevano la co-somministrazione di alogliptin e metformina in compresse separate. Tuttavia, i risultati degli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che le compresse rivestite con film di Vipdomet sono bioequivalenti alle dosi corrispondenti di alogliptin e metformina co-somministrati in compresse separate.

La co-somministrazione di alogliptin e metformina è stata studiata come duplice terapia in pazienti inizialmente trattati con sola metformina e come terapia aggiuntiva a un tiazolidinedione o all'insulina.

La somministrazione di alogliptin 25 mg a pazienti con diabete mellito di tipo 2 ha generato un picco di inibizione della DPP-4 entro 1-2 ore e ha superato il 93% sia dopo una dose singola da 25 mg che dopo 14 giorni di monosomministrazione giornaliera. L'inibizione di DPP-4 è rimasta superiore all'81% a 24 ore dopo 14 giorni di somministrazione. Quando le concentrazioni di glucosio post-prandiale a 4 ore sono state calcolate come media tra la colazione, il pranzo e la cena, 14 giorni di trattamento con alogliptin 25 mg hanno portato ad una riduzione media corretta rispetto al placebo di -35,2 mg/dL dal valore basale.

Alogliptin 25 mg sia da solo che in associazione con pioglitazone 30 mg ha dimostrato riduzioni significative nel glucosio postprandiale e nel glucagone postprandiale con un incremento significativo dei livelli di GLP-1 attivo postprandiale alla settimana 16 rispetto al placebo ($p < 0,05$). Inoltre, alogliptin 25 mg da solo e in associazione con pioglitazone 30 mg ha prodotto riduzioni statisticamente significative ($p < 0,001$) nei trigliceridi totali alla settimana 16 come rilevato dalla variazione incrementale dell' $AUC_{(0-8)}$ postprandiale dal basale rispetto al placebo.

Un totale di 7.151 pazienti con diabete mellito di tipo 2, comprendenti 4.202 pazienti trattati con alogliptin e metformina, hanno partecipato a 7 studi clinici di fase 3 in doppio cieco con controllo attivo o placebo, condotti per valutare gli effetti della co-somministrazione di alogliptin e metformina sul controllo glicemico e per valutare la loro sicurezza. In questi studi, 696 pazienti trattati con alogliptin/metformina avevano un'età ≥ 65 anni.

Complessivamente, il trattamento con la dose giornaliera totale raccomandata di 25 mg di alogliptin in associazione con metformina ha migliorato il controllo glicemico. Questo è stato determinato da riduzioni clinicamente importanti e statisticamente significative di emoglobina glicata (HbA1c) e della glicemia a digiuno rispetto al controllo dal basale al termine dello studio. Le riduzioni di HbA1c sono risultate essere simili tra i diversi sottogruppi, definiti per insufficienza renale, età, sesso e indice di massa corporea, mentre differenze tra etnie (es. bianca e non bianca) erano minime. Riduzioni clinicamente significative di HbA1c rispetto al controllo sono anche state osservate indipendentemente dal trattamento di background al basale. Valori più elevati di HbA1c al basale si associavano ad una maggiore riduzione di HbA1c. In generale, gli effetti di alogliptin sul peso corporeo e i lipidi sono risultati neutri.

Alogliptin come terapia aggiuntiva a metformina

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con metformina cloridrato (dose media = 1.847 mg) ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi dal valore basale di HbA1c e della glicemia a digiuno alla settimana 26 quando confrontato con l'aggiunta di placebo (Tabella 2). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con alogliptin 25 mg (44,4%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di $\leq 7,0\%$ rispetto ai pazienti trattati con placebo (18,3%) alla settimana 26 ($p < 0,001$).

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con metformina cloridrato (dose media = 1.835 mg) ha prodotto, alla settimana 52 e alla settimana 104, miglioramenti di HbA1c

rispetto al basale. Alla settimana 52, la riduzione di HbA1c da parte di alogliptin 25 mg più metformina (-0,76%, Tabella 3) è stata simile a quella prodotta da glipizide (dose media = 5,2 mg) più metformina cloridrato (dose media = 1.824 mg, -0,73%). Alla settimana 104, la riduzione di HbA1c da parte di alogliptin 25 mg più metformina (-0,72%, Tabella 3) è stata superiore a quella prodotta da glipizide più metformina (-0,59%). Alla settimana 52 la variazione media dal basale della glicemia plasmatica a digiuno di alogliptin 25 mg e metformina è stata significativamente maggiore di quella di glipizide e metformina ($p < 0,001$). Entro la settimana 104, la variazione media rispetto al basale della glicemia a digiuno per alogliptin 25 mg e metformina è stata di -3,2 mg/dL rispetto a 5,4 mg/dL per glipizide e metformina. Un numero maggiore di pazienti che assumevano alogliptin 25 mg e metformina (48,5%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di $\leq 7,0\%$ rispetto a quelli che assumevano glipizide e metformina (42,8%) ($p = 0,004$).

La co-somministrazione di alogliptin 12,5 mg e 1.000 mg di metformina cloridrato due volte al giorno ha portato miglioramenti statisticamente significativi dal valore basale di HbA1c e della glicemia a digiuno alla settimana 26, se confrontato con 12,5 mg di alogliptin due volte al giorno da solo o 1.000 mg di metformina cloridrato due volte al giorno da sola. Alla settimana 26, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con alogliptin 12,5 mg e 1.000 mg di metformina cloridrato due volte al giorno (59,5%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di $< 7,0\%$ rispetto ai pazienti trattati con 12,5 mg di alogliptin due volte al giorno da solo (20,2%, $p < 0,001$) oppure 1.000 mg di metformina cloridrato due volte al giorno da sola (34,3%, $p < 0,001$).

Alogliptin come terapia aggiuntiva a metformina con un tiazolidinedione

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con pioglitazone (dose media = 35,0 mg, con o senza metformina o una sulfonilurea) ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi dal basale di HbA1c e della glicemia a digiuno alla settimana 26, se confrontato con l'aggiunta di placebo (Tabella 2). Riduzioni clinicamente significative di HbA1c rispetto al placebo sono state osservate anche con alogliptin 25 mg indipendentemente dal trattamento concomitante dei pazienti con metformina o sulfonilurea. Alla settimana 26, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con alogliptin 25 mg (49,2%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di $\leq 7,0\%$ rispetto ai pazienti trattati con placebo (34,0%) ($p = 0,004$).

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con 30 mg di pioglitazone in associazione a metformina cloridrato (dose media = 1.867,9 mg), alla settimana 52, ha prodotto miglioramenti di HbA1c rispetto al basale che sono risultati non inferiori e statisticamente superiori a quelli ottenuti con la terapia con 45 mg di pioglitazone in associazione a metformina cloridrato (dose media = 1.847,6 mg, Tabella 3). Le significative riduzioni di HbA1c osservate con alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e metformina sono state costanti in tutto il periodo di trattamento di 52 settimane rispetto a pioglitazone 45 mg e metformina ($p < 0,001$ a tutti i tempi di rilevazione). Inoltre, la variazione media dal basale della glicemia a digiuno alla settimana 52 per alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e metformina, è stata significativamente maggiore rispetto a quella per pioglitazone 45 mg e metformina ($p < 0,001$). Alla settimana 52, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e metformina (33,2%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di $\leq 7,0\%$ rispetto ai pazienti trattati con pioglitazone 45 mg e metformina (21,3%) ($p < 0,001$).

Alogliptin come terapia aggiuntiva a metformina con insulina

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con insulina (dose media = 56,5 UI, con o senza metformina) ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi rispetto al basale in HbA1c e glicemia a digiuno alla settimana 26 se confrontato con l'aggiunta di placebo (Tabella 2). Riduzioni clinicamente significative di HbA1c rispetto al placebo sono anche state osservate con alogliptin 25 mg indipendentemente dal trattamento concomitante dei pazienti con metformina. Alla settimana 26, un numero maggiore di pazienti trattati con alogliptin 25 mg (7,8%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di $\leq 7,0\%$ rispetto ai pazienti trattati con placebo (0,8%).

Tabella 2: Variazione di HbA1c (%) dal basale con alogliptin 25 mg alla settimana 26 nello studio controllato con placebo (FAS, LOCF)			
Studio	HbA1c basale media (%) (DS)	Variazione media dal basale di HbA1c (%)[†] (ES)	Variazione dal basale di HbA1c (%)[†] corretta rispetto al placebo (IC 95% bilaterale)
<i>Studi in terapia di combinazione aggiuntiva controllati con placebo</i>			
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con una sulfonilurea (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con un tiazolidinedione ± metformina o una sulfonilurea (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = <i>full analysis set</i> (analisi completa) LOCF = <i>last observation carried forward</i> (ultima osservazione portata a termine) [†] Media dei minimi quadrati regolata per precedente stato di terapia ipoglicemizzante e valori basali * p<0,001 rispetto a placebo o placebo+trattamento associato			

Tabella 3: Variazione di HbA1c (%) rispetto al basale con alogliptin 25 mg nello studio controllato con attivo (PPS, LOCF)			
Studio	HbA1c basale media (%) (DS)	Variazione media dal basale di HbA1c (%)[†] (ES)	Variazionedal basale di HbA1c (%)[†] corretta per il trattamento (IC unilaterale)
<i>Studi in terapia di combinazione aggiuntiva</i>			
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con metformina rispetto a una sulfonilurea + metformina	7,61	-0,76	-0,03
Variazione alla settimana 52 (n=382)	(0,526)	(0,027)	(-infinito; 0,059)
Variazione alla settimana 104 (n=382)	7,61	-0,72	-0,13*
	(0,526)	(0,037)	(-infinito; -0,006)
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con un tiazolidinedione + metformina rispetto a tiazolidinedione titolato e metformina	8,25	-0,89	-0,47*
Variazione alla settimana 26 (n=303)	(0,820)	(0,042)	(-infinito; -0,35)
Variazione alla settimana 52 (n=303)	8,25	-0,70	-0,42*
	(0,820)	(0,048)	(-infinito; -0,28)
PPS = <i>Per Protocol Set</i> (analisi per protocollo) LOCF = <i>last observation carried forward</i> (ultima osservazione portata a termine) * Non inferiorità e superiorità statisticamente dimostrate [†] Media dei minimi quadrati aggiustata per precedente status di terapia ipoglicemizzante e valori basali			

Anziani (età ≥65 anni)

L'efficacia e la sicurezza delle dosi raccomandate di alogliptin e metformina in un sottogruppo di pazienti con diabete mellito di tipo 2 e di età ≥65 anni sono state riesaminate e trovate coerenti con il profilo ottenuto in pazienti di età <65 anni.

Sicurezza clinica

Sicurezza cardiovascolare

In un'analisi aggregata dei dati di 13 studi, le incidenze globali di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale sono risultate comparabili nei pazienti trattati con alogliptin 25 mg, con controllo attivo o con placebo.

Inoltre, uno studio di sicurezza prospettico, randomizzato, di outcome cardiovascolare è stato condotto su 5.380 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare per esaminare l'effetto di alogliptin rispetto a placebo (aggiunto alla cura standard) sugli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), incluso il tempo alla prima comparsa di qualsiasi evento nel composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale in pazienti con un episodio coronarico acuto recente (da 15 a 90 giorni). Al basale, i pazienti avevano un'età media di 61 anni, una durata media del diabete di 9,2 anni e un HbA1c media dell'8,0%.

Lo studio ha dimostrato che alogliptin non ha aumentato il rischio di presentare un MACE rispetto a placebo [hazard ratio: 0,96; intervallo di confidenza unilaterale al 99%: 0-1,16]. Nel gruppo trattato con alogliptin, l'11,3% dei pazienti ha presentato un MACE rispetto all'11,8% dei pazienti del gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. MACE segnalati nello studio di outcome cardiovascolare		
	Numero di pazienti (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N=2.701	N=2.679
Endpoint composito primario [primo evento di morte CV, IM non fatale e ictus non fatale]	305 (11,3)	316 (11,8)
Morte cardiovascolare*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarto del miocardio non fatale	187 (6,9)	173 (6,5)
Ictus non fatale	29 (1,1)	32 (1,2)
*In totale sono morti (mortalità da tutte le cause) 153 soggetti (5,7%) nel gruppo trattato con alogliptin e 173 soggetti (6,5%) nel gruppo trattato con placebo		

Settecentotré pazienti hanno presentato un episodio compreso nell'endpoint secondario composito di MACE (primo evento di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione urgente dovuta ad angina instabile). Nel gruppo trattato con alogliptin, il 12,7% (344 soggetti) ha presentato un episodio compreso nell'endpoint secondario composito di MACE, rispetto al 13,4% (359 soggetti) del gruppo trattato con placebo [hazard ratio = 0,95; intervallo di confidenza unilaterale al 99%: 0-1,14].

Ipoglicemia

In un'analisi aggregata dei dati di 12 studi, l'incidenza totale di episodi di ipoglicemia è stata inferiore in pazienti trattati con alogliptin 25 mg, rispetto ai pazienti trattati con alogliptin 12,5 mg, con controllo attivo o placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% e 6,2%, rispettivamente). La maggior parte di questi episodi è stata di intensità da lieve a moderata. L'incidenza totale di episodi di ipoglicemia severa è stata paragonabile nei pazienti trattati con alogliptin 25 mg o alogliptin 12,5 mg, e inferiore all'incidenza osservata in pazienti trattati con controllo attivo o placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% e 0,4%, rispettivamente). Nello studio prospettico randomizzato controllato di outcome cardiovascolare, gli episodi di ipoglicemia riferiti dallo sperimentatore sono stati simili nei pazienti che assumevano placebo (6,5%) e nei pazienti che assumevano alogliptin (6,7%) oltre alla cura standard.

In uno studio clinico di alogliptin in monoterapia, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata simile a quella del placebo e inferiore al placebo in un altro studio in aggiunta a una sulfonilurea.

Tassi superiori di ipoglicemia sono stati osservati con triplice terapia con tiazolidinedione e metformina e in associazione con insulina, come osservato con altri inibitori del DPP-4.

I pazienti (età ≥ 65 anni) con diabete mellito di tipo 2 sono considerati più suscettibili a episodi di ipoglicemia rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni. In un'analisi aggregata dei dati di 12 studi, l'incidenza totale di episodi di ipoglicemia è stata simile in pazienti di età ≥ 65 anni trattati con alogliptin 25 mg (3,8%) rispetto ai pazienti trattati di età < 65 anni (3,6%).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vipdomet in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica sottoposta a trattamento di diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I risultati degli studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse rivestite con film di Vipdomet sono bioequivalenti alle dosi corrispondenti di alogliptin e metformina co-somministrati in compresse separate.

La co-somministrazione di 100 mg di alogliptin una volta al giorno e di 1.000 mg di metformina cloridrato due volte al giorno per 6 giorni in soggetti sani non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di alogliptin o metformina.

La somministrazione di Vipdomet con il cibo non ha comportato variazioni nell'esposizione totale (AUC) ad alogliptin o metformina. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie di picco di alogliptin e metformina sono risultate ridotte, rispettivamente, del 13% e del 28% quando Vipdomet è stato somministrato con cibo. Non c'è stata variazione del tempo al picco della concentrazione plasmatica (T_{max}) per alogliptin, mentre il T_{max} per metformina ha avuto un ritardo di 1,5 ore. È probabile che queste variazioni non siano clinicamente significative (vedere sotto).

Vipdomet deve essere assunto due volte al giorno a causa della farmacocinetica del suo componente metformina. Deve inoltre essere assunto con i pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate alla metformina (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di Vipdomet nei bambini e negli adolescenti di età <18 anni non è ancora stata stabilita. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).

Il paragrafo seguente descrive le proprietà farmacocinetiche dei componenti individuali di Vipdomet (alogliptin/metformina) come riportato nei rispettivi Riassunti delle caratteristiche del prodotto.

Alogliptin

La farmacocinetica di alogliptin è stata dimostrata simile in soggetti sani e in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di alogliptin è di circa il 100%.

La somministrazione con un pasto ad elevato contenuto di grassi non ha creato variazioni nell'esposizione totale o di picco ad alogliptin. Alogliptin può pertanto essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Dopo la somministrazione di dosi singole orali fino a 800 mg in soggetti sani, alogliptin è stato rapidamente assorbito con concentrazioni di picco plasmatiche verificatesi da 1 a 2 ore (T_{max} mediano) dopo l'assunzione.

Non è stato osservato nessun accumulo di rilevanza clinica dopo assunzioni multiple in pazienti sani o in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

L'esposizione totale e di picco ad alogliptin è aumentata in modo proporzionale con dosi singole di 6,25 mg fino a 100 mg di alogliptin (a copertura del dosaggio terapeutico). Il coefficiente di variazione inter-soggetto per AUC di alogliptin è risultato piccolo (17%).

Distribuzione

A seguito di una dose singola intravenosa di 12,5 mg di alogliptin a soggetti sani, il volume di distribuzione durante la fase terminale è stato 417 L, che indica una buona distribuzione del principio attivo nei tessuti.

Alogliptin è legato per il 20-30% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Alogliptin non è soggetto ad un esteso metabolismo, il 60-70% della dose viene escreto come principio attivo immodificato nelle urine.

A seguito della somministrazione di una dose orale di alogliptin [^{14}C], sono stati rilevati due metaboliti minori, alogliptin N-demetilato, M-I (<1% del composto precursore) e alogliptin N-acetilato, M-II (<6% del composto precursore). M-I è un metabolita attivo ed è un inibitore altamente selettivo della DPP-4 analogo ad alogliptin; M-II non presenta alcuna attività inibitoria verso DPP-4 o altri enzimi correlati a DPP. I dati *in vitro* indicano che CYP2D6 e CYP3A4 contribuiscono al limitato metabolismo di alogliptin.

Studi *in vitro* indicano che alogliptin non induce CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 e non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 alle concentrazioni raggiunte con la dose giornaliera totale raccomandata di 25 mg di alogliptin. Studi *in vitro* hanno dimostrato che alogliptin è un induttore lieve del CYP3A4, ma non è stato dimostrato che alogliptin induca CYP3A4 negli studi in vivo.

Negli studi *in vitro*, alogliptin non è risultato inibitore dei seguenti trasportatori renali: OAT1, OAT3 e OCT2.

Alogliptin esiste prevalentemente come (R)-enantiomero (>99%) ed è soggetto a minima o nessuna conversione chirale *in vivo* a (S)-enantiomero. L'(S)-enantiomero non è rilevabile a dosi terapeutiche.

Eliminazione

Alogliptin è eliminato con una emivita terminale media ($T_{1/2}$) di circa 21 ore.

A seguito della somministrazione di una dose orale di alogliptin [^{14}C], il 76% della radioattività totale è stato eliminato nell'urina e il 13% è stato ritrovato nelle feci.

La clearance renale media di alogliptin (170 mL/min) era maggiore del valore di filtrazione glomerulare medio stimato (circa 120 mL/min), che suggerisce una certa escrezione renale attiva.

Dipendenza temporale

L'esposizione totale ($AUC_{(0-\text{inf})}$) ad alogliptin a seguito di somministrazione di una singola dose è risultata essere analoga all'esposizione durante un intervallo di assunzione ($AUC_{(0-24)}$) dopo 6 giorni di dosaggio giornaliero in monosomministrazione. Questo indica l'assenza di dipendenza temporale nella cinetica di alogliptin dopo dosi multiple.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Una singola dose di alogliptin 50 mg è stata somministrata a 4 gruppi di pazienti con vari gradi di insufficienza renale (CrCl utilizzando la formula Cockcroft-Gault): lieve (CrCl = da >50 a ≤ 80 mL/min), moderata (CrCl = da ≥ 30 a ≤ 50 mL/min), severa (CrCl = <30 mL/min) e malattia renale in fase terminale in emodialisi.

Un incremento approssimativo di 1,7 volte nella AUC di alogliptin è stato osservato in pazienti con insufficienza renale lieve. Tuttavia, poiché la distribuzione dei valori di AUC di alogliptin in questi pazienti rientrava nello stesso range di valori dei soggetti di controllo, non è necessario un aggiustamento della dose di alogliptin per i pazienti con insufficienza renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con insufficienza renale moderata o severa, o malattia renale in fase terminale in emodialisi, è stato osservato un aumento di esposizione sistemica ad alogliptin di circa 2 e 4 volte, rispettivamente. (I pazienti con malattia renale in fase terminale sono stati sottoposti a emodialisi immediatamente dopo la somministrazione di alogliptin. Sulla base delle concentrazioni medie del dialisato, circa il 7% del principio attivo è stato rimosso durante una sessione di emodialisi di 3 ore). Pertanto, per mantenere le esposizioni sistemiche ad alogliptin analoghe a quelle osservate nei pazienti

con funzione renale normale, devono essere usate dosi più basse di alogliptin in pazienti con insufficienza renale moderata o severa o con malattia renale in fase terminale che richiede dialisi (vedere sopra e il paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

L'esposizione totale ad alogliptin è risultata circa il 10% inferiore e l'esposizione di picco è stata circa l'8% inferiore in pazienti con insufficienza epatica moderata rispetto ai soggetti di controllo. L'entità di queste riduzioni non è stata considerata di rilevanza clinica. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose di alogliptin per i pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata (punteggio Child-Pugh da 5 a 9). Alogliptin non è stato studiato in pazienti con severa insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh >9).

Età, sesso, etnia, peso corporeo

L'età (65-81 anni), il sesso, l'etnia (bianca, nera e asiatica) e il peso corporeo non hanno presentato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di alogliptin. Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di alogliptin nei bambini e negli adolescenti di età <18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2 e sopra).

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si ottiene dopo circa 2,5 ore (T_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina cloridrato da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento di metformina sia non-lineare.

Alle dosi e allo schema posologico raccomandati di metformina, le concentrazioni plasmatiche di metformina allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 µg/mL. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 4 µg/mL, anche alle dosi massime.

Il cibo ritarda leggermente e diminuisce il grado di assorbimento della metformina. A seguito della somministrazione di una compressa da 850 mg di metformina cloridrato, la concentrazione plasmatica al picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC si è ridotta del 25% e il tempo al picco della concentrazione plasmatica (T_{max}) si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di questo risultato non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore al picco plasmatico e si presenta circa allo stesso tempo. I globuli rossi molto probabilmente rappresentano un compartimento secondario di distribuzione. Il volume di distribuzione medio (V_d) è risultato variabile tra 63 e 276 L.

Biotrasformazione

La metformina è escreta imm modificata nell'urina. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale della metformina è >400 mL/min e indica che la metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita terminale apparente di eliminazione è di circa 6,5 ore.

Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Vipdomet

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

A causa del suo componente metformina, Vipdomet non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale severa o con malattia renale in fase terminale che richiede dialisi (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

Vipdomet non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il trattamento concomitante con alogliptin e metformina non ha prodotto nuove tossicità e non sono stati osservati effetti sulla tossicocinetica di entrambi i composti.

Nei ratti non si sono verificate anomalie fetali correlate al trattamento a seguito di co-somministrazione a margini di esposizione di circa 28-29 volte per alogliptin e 2-2,5 volte per metformina alla dose massima raccomandata per l'uomo di 25 mg/giorno e 2.000 mg/giorno rispettivamente. L'associazione ha evidenziato un potenziale teratogeno in un piccolo numero di feti (microftalmia, piccole protrusioni del bulbo oculare e palatoschisi) a dosi più elevate di metformina (margini di esposizione di circa 20 volte e 5-6 volte la dose massima umana raccomandata per alogliptin e metformina, rispettivamente).

I seguenti dati sono i risultati derivanti da studi eseguiti con alogliptin o metformina separatamente.

Alogliptin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicologia.

Il livello della dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) negli studi di tossicità a dose ripetuta nei ratti e nei cani fino a 26 e 39 settimane di durata, rispettivamente, ha prodotto margini di esposizione circa 147 e 227 volte, rispettivamente, l'esposizione nell'uomo alla dose giornaliera totale raccomandata di 25 mg di alogliptin.

In una serie completa di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* alogliptin non è risultato genotossico.

In studi sulla cancerogenicità della durata di 2 anni condotti su ratti e topi, alogliptin non è risultato cancerogeno. Iperplasia semplice delle cellule transizionali da minima a lieve è stata osservata nella vescica urinaria dei ratti maschi alla dose minima utilizzata (27 volte l'esposizione umana) senza definizione di un NOEL (livello senza nessun effetto osservato).

Non sono stati osservati effetti avversi di alogliptin sulla fertilità, sulla capacità riproduttiva o sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti fino ad un'esposizione sistemica molto superiore all'esposizione umana alla dose raccomandata. Nonostante l'assenza di effetti sulla fertilità, è stato osservato un lieve incremento statistico nel numero di spermatozoi anormali nei maschi ad un'esposizione molto superiore all'esposizione umana alla dose raccomandata.

Nei ratti è stato osservato il passaggio placentare di alogliptin.

Alogliptin non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli con un'esposizione sistemica ai NOAEL molto superiore all'esposizione umana alla dose raccomandata. Dosi superiori di alogliptin non sono risultate teratogene, ma hanno mostrato tossicità materna e sono state associate a ritardo e/o mancata ossificazione delle ossa e ridotto peso corporeo del feto.

In uno studio di sviluppo pre e post-natale nei ratti, esposizioni di gran lunga superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata non hanno danneggiato l'embrione in sviluppo o influito sulla crescita e sviluppo della prole. Dosi superiori di alogliptin hanno diminuito il peso corporeo della prole ed esercitato alcuni effetti sullo sviluppo considerati secondari al basso peso corporeo.

Studi in ratti in allattamento indicano che alogliptin viene escreto nel latte.

Non sono stati osservati effetti correlati ad alogliptin in ratti giovani a seguito di somministrazione di dose ripetuta per 4 e 8 settimane.

Metformina

I dati pre-clinici per metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza di farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Povidone K30
Crospovidone tipo A
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa
Talco
Titanio biossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/cloruro di polivinile (PVC) con foglio di copertura in alluminio per apertura a pressione. Confezioni da 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 o confezioni multiple contenenti 196 (2 confezioni da 98) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/843/001-026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Settembre 2013
Data del rinnovo più recente: 24 Maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).