

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vipidia 6,25 mg compresse rivestite con film
Vipidia 12,5 mg compresse rivestite con film
Vipidia 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vipidia 6,25 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato equivalente a 6,25 mg di alogliptin.

Vipidia 12,5 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato equivalente a 12,5 mg di alogliptin.

Vipidia 25 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato equivalente a 25 mg di alogliptin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Vipidia 6,25 mg compresse rivestite con film

Comprese rosa chiaro, ovali (circa 9,1 mm di lunghezza per 5,1 mm di larghezza), biconvesse, rivestite con film con "TAK" e "ALG-6.25" stampato in inchiostro grigio su un lato.

Vipidia 12,5 mg compresse rivestite con film

Comprese gialle, ovali (circa 9,1 mm di lunghezza per 5,1 mm di larghezza), biconvesse, rivestite con film con "TAK" e "ALG-12.5" stampato in inchiostro grigio su un lato.

Vipidia 25 mg compresse rivestite con film

Comprese rosso chiaro, ovali (circa 9,1 mm di lunghezza per 5,1 mm di larghezza), biconvesse, rivestite con film con "TAK" e "ALG-25" stampato in inchiostro grigio su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vipidia è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina, quando questi, unitamente a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse combinazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per i differenti regimi posologici, Vipidia è disponibile in compresse rivestite con film da 25 mg, 12,5 mg e 6,25 mg.

Adulti (età ≥ 18 anni)

La dose raccomandata di alogliptin è una compressa da 25 mg una volta al giorno come terapia aggiuntiva a metformina, ad un tiazolidinedione, ad una sulfonilurea o ad insulina, oppure come triplice terapia con metformina ed un tiazolidinedione o insulina.

Quando alogliptin è utilizzato in combinazione con metformina e/o un tiazolidinedione, la dose di metformina e/o tiazolidinedione deve essere mantenuta e Vipidia somministrato in concomitanza.

Quando alogliptin è utilizzato in combinazione con una sulfonilurea o insulina, può essere presa in considerazione una dose inferiore della sulfonilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Deve essere prestata attenzione quando alogliptin è utilizzato in combinazione con metformina e un tiazolidinedione dal momento che è stato osservato un incremento di rischio di ipoglicemia con questa terapia tripla (vedere il paragrafo 4.4). In caso di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose inferiore di tiazolidinedione o metformina.

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

Per i pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] da > 50 a ≤ 80 mL/min), non è necessario alcun aggiustamento della dose di alogliptin (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con insufficienza renale moderata (CrCl da ≥ 30 a ≤ 50 mL/min), deve essere somministrata metà della dose raccomandata di alogliptin (12,5 mg una volta al giorno; vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con insufficienza renale severa (CrCl < 30 mL/min) o malattia renale in fase terminale che richiede dialisi, deve essere somministrato un quarto della dose raccomandata di alogliptin (6,25 mg una volta al giorno). Alogliptin può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica di effettuazione della dialisi. L'esperienza in pazienti che richiedono dialisi renale è limitata. Alogliptin non è stato studiato in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Si raccomanda un'adeguata valutazione della funzione renale prima di iniziare il trattamento e ad intervalli regolari in seguito (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose 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), pertanto, l'utilizzo in tali pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

Vipidia deve essere assunto una volta al giorno indipendentemente dai pasti. 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 giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Vipidia non deve essere somministrato a pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica. Vipidia non è un sostituto dell'insulina in pazienti che richiedono insulina.

Uso con altri medicinali anti-iperglicemizzanti e ipoglicemia

Dato l'aumentato rischio di ipoglicemia in associazione con una sulfonilurea, insulina o una terapia di associazione con tiazolidinedione più metformina, può essere presa in considerazione una dose inferiore di questi medicinali per ridurre il rischio di ipoglicemia quando questi medicinali sono utilizzati in combinazione con alogliptin (vedere paragrafo 4.2).

Combinazioni non studiate

Alogliptin non è stato studiato in combinazione con gli inibitori dei co-trasportatori sodio-glucosio 2 (SGLT-2) o analoghi del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) né, formalmente, come triplice terapia con metformina e una sulfonilurea.

Insufficienza renale

Poiché per i pazienti affetti da insufficienza renale moderata o severa, o malattia renale in fase terminale che richiede dialisi, è necessario un aggiustamento della dose, si raccomanda un'adeguata valutazione della funzione renale prima dell'inizio della terapia con alogliptin e ad intervalli regolari in seguito (vedere paragrafo 4.2).

L'esperienza in pazienti che richiedono dialisi renale è limitata. Alogliptin non è stato studiato in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

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

Insufficienza cardiaca

L'esperienza in studi clinici con l'uso di alogliptin in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia delle classi funzionali III e IV della New York Heart Association (NYHA) è limitata ed è appropriato usare cautela in questi pazienti.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, comprese 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 Vipidia deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con Vipidia non deve essere ripreso. Prestare attenzione nei pazienti con storia di pancreatite.

Effetti epatici

Dopo la commercializzazione, sono state ricevute segnalazioni 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.

Vipidia contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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.

Combinazione 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 alogliptin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di alogliptin durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se alogliptin sia escreto nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno dimostrato escrezione di alogliptin nel latte (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con alogliptin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con alogliptin per la donna.

Fertilità

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

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

Vipidia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia in particolare quando associato a sulfonilurea, insulina o in terapia di associazione con tiazolidinedione e metformina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le informazioni fornite si basano su un totale di 9.405 pazienti con diabete mellito di tipo 2, comprendenti 3.750 pazienti trattati con alogliptin 25 mg e 2.476 pazienti trattati con alogliptin 12,5 mg, che hanno partecipato a uno studio clinico di fase 2 o 12 studi clinici di fase 3 in doppio cieco controllati con principio attivo o placebo. È stato inoltre condotto uno studio di outcome cardiovascolare in 5.380 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e un episodio recente di sindrome coronarica acuta; 2.701 pazienti sono stati randomizzati ad alogliptin e 2.679 sono stati randomizzati a

placebo. Questi studi hanno valutato gli effetti di alogliptin sul controllo glicemico e la sua sicurezza come monoterapia, come terapia di combinazione iniziale con metformina o un tiazolidinedione e come terapia aggiuntiva a metformina, o ad una sulfonilurea, o ad un tiazolidinedione (con o senza metformina o una sulfonilurea), o ad insulina (con o senza metformina).

In un'analisi aggregata dei dati di 13 studi, l'incidenza totale di eventi avversi, di eventi avversi gravi e di eventi avversi che hanno portato all'interruzione della terapia, è risultata paragonabile in pazienti trattati con alogliptin 25 mg, con alogliptin 12,5 mg, con controllo attivo o con placebo.

La reazione avversa più comune nei pazienti trattati con alogliptin 25 mg è stata la cefalea.

La sicurezza di alogliptin negli anziani (età ≥ 65 anni) e non anziani (età < 65 anni) è risultata simile.

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).

In studi clinici controllati aggregati pivotal di fase 3 con alogliptin in monoterapia e come terapia di associazione aggiuntiva effettuati su 5.659 pazienti, le reazioni avverse osservate sono elencate di seguito (Tabella 1).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse
Infezioni e infestazioni infezioni delle vie respiratorie superiori nasofaringite	comune comune
Disturbi del sistema immunitario ipersensibilità	non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione ipoglicemia	comune
Patologie del sistema nervoso cefalea	comune
Patologie gastrointestinali dolore addominale malattia da reflusso gastroesofageo diarrea pancreatite acuta	comune comune comune non nota
Patologie epatobiliari disfunzione epatica compresa insufficienza epatica	non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo prurito rash condizioni di dermatite esfoliativa compresa la sindrome di Stevens-Johnson eritema multiforme angioedema orticaria pemfigoide bolloso	comune comune non nota non nota non nota non nota non nota
Patologie renali e urinarie nefrite interstiziale	non nota

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

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 raccomandata di 25 mg di alogliptin).

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. Non è noto se alogliptin viene rimosso da dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali utilizzati nel diabete; inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4).

Codice ATC: A10BH04.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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.

Efficacia clinica

Alogliptin è stato studiato come monoterapia, come terapia di combinazione iniziale con metformina o un tiazolidinedione e come terapia aggiuntiva a metformina oppure a una sulfonilurea o a un tiazolidinedione (con o senza metformina o una sulfonilurea), oppure a insulina (con o senza metformina).

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 a una riduzione media corretta rispetto al placebo di -35,2 mg/dL dal valore basale.

Alogliptin 25 mg sia da solo che in combinazione 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 combinazione 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 14.779 pazienti con diabete mellito di tipo 2, comprendenti 6.448 pazienti trattati con alogliptin 25 mg e 2.476 pazienti trattati con alogliptin 12,5 mg, hanno partecipato ad uno studio clinico di fase 2 o a 13 studi clinici di fase 3 (incluso lo studio di outcome cardiovascolare) in doppio cieco controllati con principio attivo o placebo, condotti per valutare gli effetti di alogliptin sul controllo glicemico e la sua sicurezza. In questi studi, 2.257 pazienti trattati con alogliptin avevano un'età ≥ 65 anni e 386 pazienti trattati con alogliptin un'età ≥ 75 anni. In questi studi sono stati inclusi 5.744 pazienti con insufficienza renale lieve, 1.290 pazienti con insufficienza renale moderata e 82 pazienti con insufficienza renale severa/malattia renale in fase terminale trattati con alogliptin.

Complessivamente, il trattamento con la dose giornaliera raccomandata di alogliptin 25 mg ha migliorato il controllo glicemico quando somministrata come monoterapia e come terapia di combinazione iniziale o aggiuntiva. Questo è stato determinato da riduzioni clinicamente rilevanti e statisticamente significative di emoglobina glicosilata (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 le differenze tra etnie (es. bianca e non bianca) erano minime. Riduzioni clinicamente significative di HbA1c rispetto al controllo sono anche state osservate con alogliptin 25 mg indipendentemente dal trattamento di background al basale. Valori più elevati di HbA1c al basale si associavano a una maggiore riduzione di HbA1c. In generale, gli effetti di alogliptin sul peso corporeo e i lipidi sono risultati neutri.

Alogliptin in monoterapia

Il trattamento con alogliptin 25 mg una volta al giorno ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi rispetto al basale di HbA1c e della glicemia a digiuno rispetto al controllo con placebo alla settimana 26 (Tabella 2).

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 %) ($p=0,004$).

Alogliptin come terapia aggiuntiva a una sulfonilurea

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con gliburide (dose media = 12,2 mg) ha prodotto, alla settimana 26, miglioramenti statisticamente significativi dal basale di HbA1c quando confrontato con l'aggiunta di placebo (Tabella 2). La variazione media rispetto al basale della glicemia a digiuno alla settimana 26 per alogliptin 25 mg ha mostrato una riduzione di 8,4 mg/dL rispetto ad un aumento di 2,2 mg/dL con placebo. Alla settimana 26, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con alogliptin 25 mg (34,8%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di $\leq 7,0\%$ rispetto ai pazienti trattati con placebo (18,2%) ($p = 0,002$).

Alogliptin come terapia aggiuntiva a 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 rispetto al 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 anche state osservate 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%) ($p = 0,004$).

Alogliptin come terapia aggiuntiva ad un tiazolidinedione con metformina

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con 30 mg di pioglitazone e 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 e metformina cloridrato (dose media = 1.847,6 mg, Tabella 3). Le riduzioni significative 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 insulina (con o senza metformina)

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 dal basale in HbA1c e nella 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>Studio in monoterapia controllato con placebo</i>			
Alogliptin 25 mg una volta al giorno (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80, -0,35)
<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 controllo attivo (PPS, LOCF)			
Studio	HbA1c basale media (%) (DS)	Variazione media dal basale di HbA1c (%)[†] (ES)	Variazione dal 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			
Variazione alla settimana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito; 0,059)
Variazione alla settimana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito; -0,006)
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con un tiazolidinedione e metformina rispetto a un tiazolidinedione titolato + metformina			
Variazione alla settimana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito; -0,35)
Variazione alla settimana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-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			

Pazienti con insufficienza renale

L'efficacia e la sicurezza delle dosi raccomandate di alogliptin sono state indagate separatamente in un sottogruppo di pazienti con diabete mellito di tipo 2 e insufficienza renale severa/malattia renale in fase terminale in uno studio controllato con placebo (59 pazienti trattati con alogliptin e 56 pazienti trattati con placebo per 6 mesi) e sono state trovate coerenti con il profilo ottenuto in pazienti con funzionalità renale normale.

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

L'efficacia di alogliptin in pazienti con diabete mellito di tipo 2 ed età ≥ 65 anni in un'analisi aggregata di cinque studi controllati con placebo della durata di 26 settimane è risultata coerente con quella osservata in pazienti di età < 65 anni.

Inoltre, il trattamento con alogliptin 25 mg una volta al giorno ha prodotto, alla settimana 52, miglioramenti di HbA1c, rispetto al basale, simili a quelli prodotti da glipizide (dose media = 5,4 mg). Da sottolineare che, nonostante alogliptin e glipizide abbiano variazioni analoghe rispetto al basale di HbA1c e della glicemia a digiuno, gli episodi di ipoglicemia sono stati notevolmente meno frequenti in pazienti che hanno ricevuto alogliptin 25 mg (5,4%) rispetto a quelli trattati con glipizide (26,0%).

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.

	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 ricevevano placebo (6,5%) e nei pazienti che ricevevano 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, in un altro studio in cui alogliptin era usato in aggiunta a una sulfonilurea, è risultata inferiore al placebo.

Tassi superiori di ipoglicemia sono stati osservati con triplice terapia con tiazolidinedione e metformina e in combinazione 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 < 65 anni di età. 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 Vipidia in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica sottoposta a trattamento del diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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. Vipidia 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 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 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 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 da lieve a moderata rispetto ai soggetti di controllo sani. L'entità di queste riduzioni non è stata considerata di rilevanza clinica. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti affetti da insufficienza epatica moderata (punteggio Child-Pugh da 5 a 9). Alogliptin non è stato studiato in pazienti con severa insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh > 9) (vedere paragrafo 4.2).

Età, sesso, razza, peso corporeo

L'età (65-81 anni), il sesso, la razza (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 ancora stata stabilita. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici 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 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Sodio croscramelloso
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa
Titanio biossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Macrogol 8000

Inchiostro di stampa

Shellac
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 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, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 o 100 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/1/13/844/001-030

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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

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).