

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés  
Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés  
Vipidia 25 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine, équivalent à 6,25 mg d'alogliptine.

### Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine, équivalent à 12,5 mg d'alogliptine.

### Vipidia 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine, équivalent à 25 mg d'alogliptine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

### Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés rose clair, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-6.25 » à l'encre grise sur une face.

### Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaunes, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-12.5 » à l'encre grise sur une face.

### Vipidia 25 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés rouge clair, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-25 » à l'encre grise sur une face.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vipidia est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémisants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur diverses associations).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Pour les différents schémas posologiques, Vipidia existe en comprimés pelliculés dosés à 25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg.

### Adultes (18 ans et plus)

La dose recommandée d'alogliptine est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour en traitement adjuvant à la metformine, à une thiazolidinedione, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, ou en trithérapie en association à la metformine et à une thiazolidinedione ou de l'insuline.

Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et/ou à une thiazolidinedione, la dose de metformine et/ou de la thiazolidinedione doit être maintenue, et Vipidia doit être administré de façon concomitante.

Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Des précautions doivent être prises lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et à une thiazolidinedione ; en effet, un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec cette trithérapie (voir rubrique 4.4). En cas d'hypoglycémie, une réduction de la dose de la thiazolidinedione ou de la metformine peut être envisagée.

### Populations particulières

#### Sujet âgé (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Toutefois, l'alogliptine doit être administrée avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population.

#### Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ( $\text{ClCr} > 50$  à  $\leq 80$  mL/min), aucune adaptation de la posologie d'alogliptine n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ( $\text{ClCr} \geq 30$  à  $\leq 50$  mL/min), la moitié de la dose d'alogliptine recommandée doit être administrée (12,5 mg par jour ; voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} < 30$  mL/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, le quart de la dose d'alogliptine recommandée doit être administré (6,25 mg une fois par jour). L'alogliptine peut être administrée sans tenir compte du moment de la dialyse. Toutefois, l'expérience chez les patients nécessitant une dialyse rénale est limitée. En effet, l'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients dialysés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9). L'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh  $> 9$ ), son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'alogliptine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. L'alogliptine ne doit pas être utilisée dans la population pédiatrique en raison d'une efficacité insuffisante. Référez-vous à la rubrique 5.1.

### Mode d'administration

Voie orale.

Vipidia doit être pris une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, notamment réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angiœdème, à un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Générales

Vipidia ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Vipidia n'est pas un substitut de l'insuline chez les patients nécessitant de l'insuline.

#### Utilisation avec d'autres médicaments antihyperglycémiants et hypoglycémie

En raison du risque accru d'hypoglycémie associé aux sulfamides hypoglycémiants, à l'insuline et à l'association d'une thiazolidinedione et de metformine, une réduction de la dose de ces médicaments peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association à l'alogliptine (voir rubrique 4.2).

#### Associations non étudiées

L'alogliptine n'a pas été étudiée en association aux inhibiteurs du SGLT2 (cotransporteur sodium-glucose de type 2) ou aux analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide-1), ni spécifiquement dans le cadre d'une trithérapie en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

#### Insuffisance rénale

Dans la mesure où une adaptation posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, sévère ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, une évaluation appropriée de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par alogliptine et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2).

Toutefois, l'expérience chez les patients nécessitant une dialyse rénale est limitée. En effet, l'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients dialysés (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Insuffisance hépatique

L'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9) et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Insuffisance cardiaque

L'expérience du traitement par alogliptine dans les études cliniques chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III et IV selon la classification NYHA est limitée et de la prudence est requise chez ces patients.

## Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant réactions anaphylactiques, angioœdème et lésions cutanées exfoliatives dont syndrome de Stevens-Johnson et érythèmes polymorphes, ont été observées chez les patients traités par inhibiteurs de la DPP-4 et ont fait l'objet de notifications spontanées sur l'alogliptine après commercialisation. Dans les études cliniques sur l'alogliptine, des réactions anaphylactiques ont été rapportées avec une incidence faible.

## Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue d'une pancréatite aiguë. Dans une analyse combinée des données de 13 études, les taux globaux de rapports de pancréatite chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo ont été respectivement de 2, 1, 1 et 0 événements pour 1 000 patient-années. Dans une étude de tolérance cardiovasculaire, les taux de survenue de pancréatite chez les patients traités par alogliptine ou placebo ont été respectivement de 3 et 2 événements pour 1 000 patient-années. Des cas de pancréatite aiguë ont été spontanément notifiés après commercialisation. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante, éventuellement avec irradiation dans le dos. En cas de suspicion de pancréatite, Vipidia doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, le traitement par Vipidia ne doit pas être réinstauré. Des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant des antécédents de pancréatite.

## Effets hépatiques

Des cas de dysfonction hépatique, notamment d'insuffisance hépatique, ont été rapportés après commercialisation. Aucun lien de cause à effet n'a été établi. Ces patients doivent être sous surveillance étroite à cause de la possibilité de survenue d'anomalies hépatiques. Demander rapidement un bilan fonctionnel hépatique chez les patients présentant des symptômes évoquant une atteinte hépatique. En cas d'anomalie et si une autre étiologie n'est pas établie, envisager l'arrêt du traitement par alogliptine.

## Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse chez des patients prenant des inhibiteurs de DPP-4, dont l'alogliptine, ont été rapportés après commercialisation. En cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse, l'administration d'alogliptine doit être interrompue.

## Vipidia contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets d'autres médicaments sur l'alogliptine

L'alogliptine est principalement excrétée dans les urines sous forme inchangée et son métabolisme par le système enzymatique du cytochrome CYP P450 est négligeable (voir rubrique 5.2). Aucune interaction avec les inhibiteurs du CYP n'est donc attendue, ni n'a été observée.

Les résultats des études cliniques d'interactions montrent également l'absence d'effet cliniquement pertinent du gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8/9), du fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9), du kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4), de la cyclosporine (un inhibiteur de la glycoprotéine p), du voglibose (un inhibiteur de l'alpha-glucosidase), de la digoxine, de la metformine, de la cimétidine, de la pioglitazone et de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique de l'alogliptine.

## Effets de l'alogliptine sur d'autres médicaments

Les études *in vitro* suggèrent qu'aux concentrations obtenues avec la dose recommandée de 25 mg, l'alogliptine n'inhibe ni n'induit les isoformes du CYP450 (voir rubrique 5.2). Aucune interaction avec les substrats du CYP n'est donc attendue, ni n'a été observée. Les études *in vitro* ont montré que l'alogliptine n'est ni un substrat ni un inhibiteur des systèmes de transport clés associés à l'élimination de la substance active dans le rein : le système de transport anionique organique 1, le système de transport anionique organique 3 et le système de transport cationique organique 2 (OCT2). Par ailleurs, les données cliniques ne suggèrent pas d'interaction avec les inhibiteurs ou les substrats de la glycoprotéine p.

Dans les études cliniques, l'alogliptine n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la caféine, de la (R)-warfarine, de la pioglitazone, du glyburide, de la tolbutamide, de la (S)-warfarine, de la dextrométhorphan, de l'atorvastatine, du midazolam, d'un contraceptif oral (noréthindrone et éthinylestradiol), de la digoxine, de la fexofénadine, de la metformine et de la cimétidine, ce qui démontre *in vivo* sa faible capacité d'interaction avec les substrats du CYP1A2, du CYP3A4, du CYP2D6, du CYP2C9, de la glycoprotéine p et de l'OCT2.

Chez des sujets sains, l'alogliptine n'a pas eu d'effet sur le temps de prothrombine ni sur le rapport normalisé international (INR) lorsqu'elle a été administrée de manière concomitante avec la warfarine.

## Association avec d'autres médicaments antidiabétiques

Les résultats des études avec la metformine, la pioglitazone (une thiazolidinedione), le voglibose (un inhibiteur de l'alpha-glucosidase) et le glyburide (un sulfamide hypoglycémiant), n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de l'alogliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'alogliptine pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si l'alogliptine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'alogliptine dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par alogliptine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fécondité

L'effet de l'alogliptine sur la fécondité humaine n'a pas été étudié. Aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Vipidia n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie, en particulier en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline ou d'association à une thiazolidinedione et à de la metformine.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les informations fournies sont basées sur un total de 9 405 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 750 patients traités par 25 mg d'alogliptine et 2 476 patients traités par 12,5 mg d'alogliptine, qui ont participé aux études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo ou versus comparateur actif (une étude de phase 2 et 12 études de phase 3). De plus, une étude de tolérance cardiovasculaire a été menée chez 5 380 patients atteints de diabète de type 2 et d'un syndrome coronarien aigue récent dont 2 701 ont été randomisés dans le bras alogliptine et 2 679 dans le bras placebo. Ces études ont évalué les effets de l'alogliptine sur le contrôle glycémique et sa sécurité en monothérapie, en association initiale à la metformine ou à une thiazolidinedione, et en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, à une thiazolidinedione (avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant) ou à l'insuline (avec ou sans metformine).

Dans une analyse groupée des données de 13 études, l'incidence globale des effets indésirables, des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été comparable chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine a été les céphalées.

La sécurité de l'alogliptine a été similaire chez les patients âgés (65 ans et plus) et non âgés (moins de 65 ans).

### Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables observés dans des études cliniques pivots contrôlées de phase 3 poolées portant sur l'alogliptine, en monothérapie et en association, incluant 5 659 patients, sont répertoriés ci-dessous (Tableau 1).

**Tableau 1 : Effets indésirables**

Classe de système d'organe Effet indésirable	Fréquence des événements indésirables
<b>Infections et infestations</b> Infection des voies respiratoires supérieures Rhinopharyngite	Fréquent Fréquent
<b>Affections du système immunitaire</b> Hypersensibilité	Fréquence indéterminée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Hypoglycémie	Fréquent
<b>Affections du système nerveux</b> Céphalées	Fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b> Douleur abdominale Reflux gastro-œsophagien Diarrhée Pancréatite aiguë	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquence indéterminée
<b>Affections hépatobiliaires</b> Dysfonction hépatique, dont insuffisance hépatique	Fréquence indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Prurit Rash Lésions cutanées exfoliatives, dont syndrome de Stevens-Johnson Erythème polymorphe Angioœdème Urticaire Pemphigoïde bulleuse	Fréquent Fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Néphrite interstitielle	Fréquence indéterminée

#### *Population pédiatrique*

Dans un essai clinique mené avec l'alogliptine chez des patients pédiatriques atteints de diabète de type 2 et âgés de 10 à 17 ans, le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Les doses maximales d'alogliptine administrées au cours des études cliniques ont été des doses uniques de 800 mg chez des sujets sains et des doses de 400 mg une fois par jour pendant 14 jours chez des patients diabétiques de type 2 (équivalant respectivement à 32 fois et 16 fois la dose quotidienne d'alogliptine recommandée).

#### Prise en charge

En cas de surdosage, des mesures de soutien appropriées doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient.

Les quantités d'alogliptine éliminées par hémodialyse sont minimales (le pourcentage éliminé au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 heures a été d'environ 7 %). Le bénéfice clinique de l'hémodialyse



en cas de surdosage est donc restreint. On ne sait pas si l'alogliptine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4).

Code ATC : A10BH04.

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'alogliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de la DPP-4, plus de 10 000 fois plus sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes associées, dont la DPP-8 et la DPP-9. La DPP-4 est la principale enzyme impliquée dans la dégradation rapide des hormones incrétine, du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et du GIP (peptide insulino-tropique dépendant du glucose), qui sont libérés par l'intestin et dont le taux augmente après les repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta-pancréatiques, alors que le GLP-1 inhibe également la sécrétion du glucagon et la production hépatique de glucose. En conséquence, l'alogliptine améliore le contrôle glycémique via un mécanisme dépendant du glucose, favorisant la libération de l'insuline et réduisant le taux de glucagon lorsque le taux de glucose est élevé.

#### Efficacité clinique

L'alogliptine a été étudiée en monothérapie, en association initiale à la metformine ou à une thiazolidinedione et en traitement en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant ou à une thiazolidinedione (avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant), ou à l'insuline (avec ou sans metformine).

L'administration d'alogliptine 25 mg à des patients diabétiques de type 2 a entraîné un pic d'inhibition de la DPP-4 en 1 à 2 heures ; l'inhibition a été supérieure à 93 % après une dose unique de 25 mg comme après 14 jours d'administration quotidienne. Après 14 jours d'administration, l'inhibition de la DPP-4 est restée supérieure à 81 % à 24 heures. Après 14 jours de traitement par alogliptine 25 mg, la valeur moyenne des glycémies postprandiales réalisées 4 heures après le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner a été réduite de - 35,2 mg/dl (réduction moyenne corrigée par la valeur observée dans le groupe placebo) par rapport à la valeur initiale.

La dose de 25 mg d'alogliptine, en monothérapie ou associée à la pioglitazone 30 mg, a entraîné une diminution significative du glucose et du glucagon postprandiaux, tout en augmentant significativement le taux de GLP-1 postprandial actif à la semaine 16 par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ). En outre, l'alogliptine 25 mg, en monothérapie ou en association à la pioglitazone 30 mg, a entraîné une réduction statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) du taux de triglycérides totaux à la semaine 16, mesurée par la modification progressive de l'ASC<sub>(0-8)</sub> depuis l'inclusion par rapport au placebo.

Un total de 14 779 patients diabétiques de type 2, dont 6 448 patients traités par alogliptine 25 mg et 2 476 patients traités par alogliptine 12,5 mg, ont participé aux études cliniques en double aveugle, contrôlées contre placebo ou comparateur actif (une étude de phase 2 et 13 études de phase 3 dont une étude de tolérance cardiovasculaire), réalisées pour évaluer les effets de l'alogliptine sur le contrôle glycémique et sa sécurité. Dans ces études, les patients traités par alogliptine comprenaient 2 257 patients âgés de 65 ans ou plus et 386 patients âgés de 75 ans ou plus. Les études incluaient 5 744 patients atteints d'insuffisance rénale légère, 1 290 patients atteints d'insuffisance rénale modérée et 82 patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale traités par alogliptine.

Globalement, le traitement par la dose quotidienne recommandée de 25 mg d'alogliptine, administrée en monothérapie, en association initiale ou en association, a amélioré le contrôle glycémique. Cette amélioration a été déterminée par des réductions cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de la glycémie à jeun par rapport à celles obtenues avec le comparateur entre l'inclusion et la fin de l'étude. Les réductions de l'HbA1c ont été similaires dans les différents sous-groupes définis en fonction de l'insuffisance rénale, de l'âge, du sexe, et de l'indice de masse corporelle, et les différences selon l'origine ethnique (caucasienne ou non) ont été légères. Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c par rapport à celles obtenues avec le comparateur ont également été observées sous alogliptine 25 mg, indépendamment du traitement de fond initial. Les valeurs initiales d'HbA1c élevées ont été associées à une réduction plus importante. De manière générale, les effets de l'alogliptine sur le poids et les taux lipidiques ont été neutres.

#### Alogliptine en monothérapie

Le traitement par l'alogliptine 25 mg une fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport au placebo à la semaine 26 (tableau 2).

#### Alogliptine en association à la metformine

Comparativement à l'ajout d'un placebo, l'ajout d'alogliptine 25 mg une fois par jour au traitement par chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 847 mg) a entraîné à la semaine 26 une amélioration significative de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à leurs valeurs initiales (Tableau 2). Le taux cible d'HbA1c  $\leq 7,0\%$  a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg (44,4 %) que de patients sous placebo (18,3 %) à la semaine 26 ( $p < 0,001$ ).

L'ajout d'alogliptine 25 mg une fois par jour à un traitement par chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 835 mg) a entraîné à la semaine 52 et à la semaine 104 une amélioration de l'HbA1c par rapport à sa valeur initiale. A la semaine 52, la réduction de l'HbA1c sous 25 mg d'alogliptine (-0,76 %, tableau 3) a été similaire à celle observée avec un traitement par glipizide (dose moyenne = 5,2 mg) en association au chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 824 mg, -0,73 %). A la semaine 104, la réduction de l'HbA1c sous 25 mg d'alogliptine en association avec la metformine (-0,72 %, tableau 3) a été supérieure à celle observée avec un traitement par glipizide en association au chlorhydrate de metformine (-0,59 %). A la semaine 52, la variation moyenne de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale chez les patients recevant l'alogliptine 25 mg et la metformine a été significativement supérieure à celle chez les patients sous glipizide et metformine ( $p < 0,001$ ). A la semaine 104, la variation moyenne de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale chez les patients recevant l'alogliptine 25 mg et la metformine a été de -3,2 mg/dL alors qu'elle a été de 5,4 mg/dL chez les patients sous glipizide et metformine. Le taux cible d'HbA1c  $\leq 7,0\%$  a été atteint par un pourcentage plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg et metformine (48,5 %) que de patients sous glipizide et metformine (42,8 %) ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptine en association à un sulfamide hypoglycémiant

Comparativement à l'ajout d'un placebo, l'ajout d'alogliptine 25 mg une fois par jour au traitement par glyburide (dose moyenne = 12,2 mg) a entraîné à la semaine 26 une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c par rapport à sa valeur initiale (Tableau 2). La variation moyenne de la glycémie à jeun à la semaine 26 par rapport à sa valeur initiale chez les patients recevant l'alogliptine 25 mg a montré une réduction de 8,4 mg/dl, contre une augmentation de 2,2 mg/dl chez les patients sous placebo. Le taux cible d'HbA1c  $\leq 7,0\%$  a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg (34,8 %) que de patients sous placebo (18,2 %) à la semaine 26 ( $p = 0,002$ ).

#### Alogliptine en association à une thiazolidinedione

Comparativement à l'ajout d'un placebo, l'ajout de 25 mg d'alogliptine une fois par jour au traitement par pioglitazone (dose moyenne = 35,0 mg, avec ou sans metformine ou un sulfamide hypoglycémiant) a entraîné à la semaine 26 des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à leurs valeurs initiales (Tableau 2). Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c par rapport au placebo ont également été observées sous

alogliptine 25 mg, que les patients aient ou non reçu un traitement concomitant par metformine ou sulfamide hypoglycémiant. Le taux cible d'HbA1c  $\leq 7,0$  % a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg (49,2 %) que de patients sous placebo (34,0 %) à la semaine 26 ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptine en association à une thiazolidinedione avec de la metformine

L'ajout de 25 mg d'alogliptine une fois par jour à un traitement par pioglitazone 30 mg et chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 867,9 mg) a entraîné à la semaine 52 des améliorations de l'HbA1c par rapport aux valeurs initiales à la fois non inférieures et statistiquement supérieures à celles entraînées par un traitement par pioglitazone 45 mg et chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 847,6 mg, Tableau 3). Les réductions significatives de l'HbA1c observées sous alogliptine 25 mg associée à la pioglitazone 30 mg et à la metformine ont été constantes pendant les 52 semaines de traitement par rapport à l'association pioglitazone 45 mg et metformine ( $p < 0,001$  à tous les points de mesure). En outre, la variation moyenne de la glycémie à jeun à la semaine 52 par rapport à sa valeur initiale chez les patients recevant l'association alogliptine 25 mg, pioglitazone 30 mg et metformine a été significativement supérieure à celle observée chez les patients sous pioglitazone 45 mg et metformine ( $p < 0,001$ ). Le taux cible d'HbA1c  $\leq 7,0$  % a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg plus pioglitazone 30 mg et metformine (33,2 %) que de patients sous pioglitazone 45 mg et metformine (21,3 %) à la semaine 52 ( $p < 0,001$ ).

#### Alogliptine en association à l'insuline (avec ou sans metformine)

Comparativement à l'ajout d'un placebo, l'ajout de 25 mg d'alogliptine une fois par jour à une insulinothérapie (dose moyenne = 56,5 UI, avec ou sans metformine) a entraîné à la semaine 26 une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à leurs valeurs initiales (Tableau 2). Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c par rapport au placebo ont également été observées sous alogliptine 25 mg, que les patients aient ou non reçu un traitement concomitant par metformine. Le taux cible d'HbA1c  $\leq 7,0$  % a été atteint par un pourcentage plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg (7,8 %) que de patients sous placebo (0,8 %) à la semaine 26.

<b>Tableau 2 : Variation de l'HbA1c (%) à la semaine 26 par rapport aux valeurs initiales avec l'alogliptine 25 mg selon des études contre placebo (EAI, LOCF)</b>			
<b>Étude</b>	<b>HbA1c moyenne initiale (%) (ET)</b>	<b>Variation moyenne de l'HbA1c (%)<sup>†</sup> par rapport aux valeurs initiales (%)<sup>†</sup> (ET)</b>	<b>Variation de l'HbA1c (%)<sup>†</sup> corrigée par la valeur observée sous placebo par rapport à la valeur initiale (IC bilatéral à 95 %)</b>
<i>Étude en monothérapie contre placebo</i>			
Alogliptine 25 mg une fois par jour (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (- 0,80, - 0,35)
<i>Études en association contre placebo</i>			
Alogliptine 25 mg une fois par jour + metformine (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (- 0,67, - 0,30)
Alogliptine 25 mg une fois par jour + un sulfamide hypoglycémiant (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptine 25 mg une fois par jour + une thiazolidinedione ± metformine ou un sulfamide hypoglycémiant (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptine 25 mg une fois par jour + insuline ± metformine (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)
EAI = ensemble d'analyse intégral LOCF = dernière observation rapportée <sup>†</sup> Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales * p < 0.001 par rapport au traitement par placebo ou placebo + association			

<b>Tableau 3 : Variation de l'HbA1c (%) par rapport aux valeurs initiales avec l'alogliptine 25 mg selon une étude contre comparateur actif (EPP, LOCF)</b>			
<b>Étude</b>	<b>HbA1c initiale moyenne (%) (ET)</b>	<b>Variation moyenne de l'HbA1c (%) par rapport aux valeurs initiales† (ET)</b>	<b>Variation de l'HbA1c (%)† corrigée par la valeur observée sous traitement par rapport à la valeur initiale (IC unilatéral)</b>
<i>Études en association</i>			
<i>Alogliptine 25 mg une fois par jour + metformine versus un sulfamide hypoglycémiant + metformine</i>			
Variation à la semaine 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-l'infini, 0,059)
Variation à la semaine 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-l'infini,-0,006)
<i>Alogliptine 25 mg une fois par jour + une thiazolidinedione + metformine versus une thiazolidinedione + metformine</i>			
Variation à la semaine 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-l'infini, - 0,35)
Variation à la semaine 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-l'infini, -0,28)
EPP = effectif per protocole LOCF = dernière observation rapportée * Non-infériorité et supériorité statistiquement démontrées † Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales			

### Patients atteints d'insuffisance rénale

L'efficacité et la sécurité des doses recommandées d'alogliptine ont été analysées séparément dans un sous-groupe de patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale sévère ou terminale dans une étude contrôlée contre placebo (59 patients sous alogliptine et 56 patients sous placebo pendant 6 mois) et se sont avérées correspondre au profil obtenu chez les patients ayant une fonction rénale normale.

### Patients âgés (65 ans et plus)

Dans une analyse groupée de cinq études contre placebo d'une durée de 26 semaines, l'efficacité de l'alogliptine chez les patients diabétiques de type 2 âgés de 65 ans ou plus correspondait à celle observée chez les patients âgés de moins de 65 ans.

En outre, le traitement par alogliptine 25 mg une fois par jour a entraîné à la semaine 52 une amélioration de l'HbA1c par rapport aux valeurs initiales similaire à celle entraînée par le glipizide (dose moyenne = 5,4 mg). Il est important de noter que, bien que les modifications de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à leurs valeurs initiales aient été similaires pour l'alogliptine et le glipizide, les épisodes d'hypoglycémie ont été notablement moins fréquents chez les patients recevant l'alogliptine 25 mg (5,4 %) que chez ceux recevant le glipizide (26,0 %).

### Sécurité clinique

#### Risque cardiovasculaire

Dans une analyse groupée des données de 13 études, l'incidence globale des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non fatals et des AVC non fatals étaient comparable chez les patients traités par alogliptine 25 mg, comparateur actif ou placebo.

De plus, une étude de tolérance cardiovasculaire prospective et randomisée a été menée chez 5 380 patients à haut risque cardiovasculaire, pour évaluer l'alogliptine par rapport au placebo (en association à un traitement de référence) sur la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) regroupés sous un critère composite associant le délai avant la première survenue de l'un des événements suivants: décès d'origine cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IM) non fatal et accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu récent (15 à 90 jours avant randomisation). A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans et présentaient une ancienneté moyenne de diabète de type 2 de 9,2 ans et un taux moyen d'hémoglobine glyquée de 8,0 %.

L'étude a démontré que l'alogliptine n'augmente pas le risque de MACE par rapport au placebo (Hazard Ratio : 0,96 ; intervalle de confiance unilatéral à 99 % : [0-1,16]). L'incidence d'évènement cardiovasculaire grave a été de 11,3 % dans le bras alogliptine et 11,8 % dans le bras placebo.

**Tableau 4. Evènements cardiovasculaires majeurs rapportés dans l'étude de tolérance cardiovasculaire.**

	Nombre de Patients (%)	
	Alogliptine 25 mg	Placebo
	N = 2,701	N = 2,679
<b>Critère primaire composite [premier évènement de décès d'origine CV, d'IM non fatal et d'AVC non fatal]</b>	<b>305 (11.3)</b>	<b>316 (11.8)</b>
Décès d'origine cardiovasculaire*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarctus du myocarde non fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
Accident vasculaire cérébral non fatal	29 (1,1)	32 (1,2)
* Globalement, il y a eu 153 décès (5,7 %) dans le bras alogliptine et 173 décès (6,5 %) dans le bras placebo (mortalité toute cause).		

Durant l'étude, 703 patients ont présenté un événement correspondant au critère de jugement secondaire du MACE composite (première apparition de décès d'origine CV, d'IM non fatal, d'AVC non fatal et de revascularisations d'urgence pour cause d'angor instable). L'incidence de ce critère de jugement secondaire a été de 12,7 % (344 patients) dans le bras alogliptine et 13,4 % (359 patients) dans le bras placebo (HR : 0,95 ; intervalle de confiance unilatéral à 99 % : [0-1,14]).

### Hypoglycémie

Dans une analyse groupée des données de 12 études, l'incidence globale de tous les épisodes d'hypoglycémie était plus faible chez les patients traités par alogliptine 25 mg que chez ceux traités par alogliptine 12,5 mg, un comparateur actif ou un placebo (soit respectivement 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % et 6,2 %). Ces épisodes ont été pour la plupart d'intensité légère à modérée. L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie sévère était comparable chez les patients traités par alogliptine 25 mg ou alogliptine 12,5 mg, et inférieure à celle observée chez les patients traités par un comparateur actif ou un placebo (respectivement 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % et 0,4 %). Dans une étude de tolérance cardiovasculaire prospective, contrôlée et randomisée, l'incidence d'hypoglycémies rapportées par les investigateurs a été similaire chez les patients recevant comme traitement le placebo (6,5 %) et ceux recevant l'alogliptine (6,7 %) en complément du traitement de référence.

L'incidence des hypoglycémies a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo dans une étude clinique sur l'alogliptine en monothérapie, et inférieure dans une autre étude où l'alogliptine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant.

Une incidence supérieure d'hypoglycémies a été observée sous trithérapie en association à une thiazolidinedione et à la metformine, ainsi qu'en association à l'insuline, comme cela a été observé pour d'autres inhibiteurs de la DPP-4.

Les patients ( $\geq 65$  ans) diabétiques de type 2 sont considérés comme plus susceptibles de présenter des épisodes d'hypoglycémie que les patients âgés de moins de 65 ans. Dans une analyse groupée des données de 12 études, l'incidence globale de tous les épisodes d'hypoglycémie était similaire chez les patients âgés de 65 ans et plus traités par alogliptine 25 mg (3,8 %) et chez les patients âgés de moins de 65 ans (3,6 %).

### Population pédiatrique

Une étude randomisée multinationale (6 pays, 37 sites) menée en double aveugle et contrôlée par placebo a été réalisée chez des patients pédiatriques (âgés de 10 à 17 ans) atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique insuffisant malgré un régime alimentaire et/ou une activité physique, avec ou sans metformine et/ou insulinothérapie de fond. En tout, 151 patients (dont 27 sans traitement de fond, 124 sous metformine et/ou insulinothérapie) ont été randomisés en 1:1 et reçu un traitement par alogliptine 25 mg (n = 75) ou placebo (n = 76) une fois par jour. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le traitement par alogliptine 25 mg et le traitement par placebo au niveau du critère d'efficacité principal de variation de l'HbA1c en semaine 26 par rapport aux valeurs initiales chez les sujets de l'ensemble d'analyse intégral (EAI) ou de l'effectif per protocole (EPP), de l'analyse de sensibilité de l'EAI ou de tout sous-groupe incluant les patients sans traitement antidiabétique de fond et les patients sous traitement de fond par metformine et/ou insuline. Des résultats similaires ont été observés pour les critères d'évaluation secondaires de la variation de l'HbA1c en semaines 12, 18, 39 et 52 par rapport aux valeurs initiales parmi les sujets inclus dans l'EAI et l'EPP.

Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 5.

<b>Tableau 5. Variation de l'HbA1c en semaine 26 par rapport aux valeurs initiales parmi les patients pédiatriques (10-17 ans) atteints de diabète de type 2 ayant reçu de l'alogliptine 25 mg ou un placebo une fois par jour</b>		
<b>Groupe de traitement</b>	<b>HbA1c (%)*</b>	<b>Différence d'HbA1c (%) Alogliptine vs. Placebo*</b>
Alogliptine 25 mg	0,091 ± 0,288 (n = 54)	0,102 [-0,627, 0,831]
Placebo	-0,011 ± 0,281 (n = 56)	

\*Moyenne des moindres carrés ± ET  
[ ] désigne l'intervalle de confiance bilatéral de 95 %  
ET = Erreur-Type

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'alogliptine s'est avérée similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

### Absorption

La biodisponibilité absolue de l'alogliptine est d'environ 100 %.

L'administration avec un repas riche en graisses n'a pas entraîné de modification de l'exposition totale ou du pic d'exposition à l'alogliptine. En conséquence, Vipidia peut être administré pendant ou en dehors des repas.

Après administration orale d'une dose unique allant jusqu'à 800 mg chez des sujets sains, l'alogliptine a été rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 à 2 heures ( $T_{max}$  médian) après l'administration.

Aucune accumulation cliniquement significative n'a été observée après administration de plusieurs doses chez les sujets sains ni chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'exposition totale et le pic d'exposition à l'alogliptine ont augmenté proportionnellement à la dose pour des doses uniques allant de 6,25 mg à 100 mg d'alogliptine (couvrant la gamme des doses thérapeutiques). Le coefficient de variation inter-sujet de l'ASC de l'alogliptine était peu élevé (17 %).

### Distribution

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 12,5 mg d'alogliptine à des sujets sains, le volume de distribution pendant la phase terminale était de 417 l, ce qui indique une bonne distribution de la substance active dans les tissus.

La fraction de l'alogliptine liée aux protéines plasmatiques est de 20 à 30 %.

### Biotransformation

L'alogliptine ne subit pas de métabolisme important ; 60 à 70 % de la substance active sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Deux métabolites mineurs ont été détectés après administration d'une dose orale de [ $^{14}C$ ]alogliptine : l'alogliptine N-déméthylée, M-I (< 1 % de la molécule mère), et l'alogliptine N-acétylée, M-II (< 6 %



de la molécule mère). M-I est un métabolite actif et un inhibiteur hautement sélectif de la DPP-4 similaire à l'alogliptine ; M-II ne montre aucune activité inhibitrice de la DPP-4 ou des autres enzymes liées à la DPP. Les données *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 contribuent au métabolisme limité de l'alogliptine.

Les études *in vitro* indiquent qu'aux concentrations obtenues avec la dose de 25 mg recommandée, l'alogliptine n'est ni un inducteur des CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C9, ni un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Les études *in vitro* ont montré que l'alogliptine est un faible inducteur du CYP3A4, mais elle ne s'est pas avérée être un inducteur du CYP3A4 dans les études *in vivo*.

Dans les études *in vitro*, l'alogliptine n'a pas inhibé les transporteurs rénaux suivants : OAT1, OAT3 et OCT2.

L'alogliptine existe principalement comme (R)-énantiomère (> 99 %) et sa conversion chirale *in vivo* en (S)-énantiomère est faible ou nulle. Le (S)-énantiomère n'est pas détectable aux doses thérapeutiques.

### Élimination

L'alogliptine a été éliminée avec une demi-vie terminale moyenne ( $t_{1/2}$ ) d'environ 21 heures.

Après administration d'une dose orale de [ $^{14}\text{C}$ ]alogliptine, 76 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans les urines et % dans les fèces.

La clairance rénale moyenne de l'alogliptine (170 mL/min) était supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (environ 120 mL/min), ce qui suggère l'existence d'une certaine excrétion rénale active.

### Linéarité/non-linéarité

L'exposition totale ( $ASC_{(0-inf)}$ ) à l'alogliptine après administration d'une dose unique était similaire à l'exposition pendant un intervalle de doses ( $ASC_{(0-24)}$ ) après 6 jours d'administration quotidienne, ce qui indique l'absence de temps-dépendance de la cinétique de l'alogliptine après administration multiple.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

Une dose unique de 50 mg d'alogliptine a été administrée à 4 groupes de patients présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (ClCr selon la formule de Cockcroft-Gault) : légère (ClCr = > 50 à ≤ 80 mL/min), modérée (ClCr = ≥ 30 à ≤ 50 mL/min), sévère (ClCr = < 30 mL/min) et d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

Une augmentation de l'ASC de l'alogliptine d'un facteur d'environ 1,7 a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Toutefois, la distribution des valeurs de l'ASC de l'alogliptine se situant dans la même fourchette chez ces patients et chez les sujets témoins, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, une augmentation de l'exposition systémique à l'alogliptine de facteurs d'environ 2 et 4 a respectivement été observée. (Les patients présentant une insuffisance rénale terminale ont subi une hémodialyse immédiatement après l'administration de l'alogliptine. Sur la base des concentrations moyennes des dialysats, 7 % de la substance active étaient éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 heures.) En conséquence, pour maintenir une exposition systémique à l'alogliptine similaire à celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale, des doses

inférieures d'alogliptine doivent être utilisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

L'exposition totale à l'alogliptine était inférieure d'environ 10 % et le pic d'exposition d'environ 8 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux sujets témoins sains. L'importance de ces réductions n'a pas été considérée comme cliniquement significative. En conséquence, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9). L'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9, voir rubrique 4.2).

#### Âge, sexe, groupe ethnique, poids

L'âge (65-81 ans), le sexe, l'origine ethnique (populations caucasiennes, noires et asiatiques) et le poids n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'alogliptine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

#### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'alogliptine après des doses orales d'alogliptine benzoate a été évaluée chez des enfants atteints de diabète de type 2, âgés de 10 à 17 ans. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population, les expositions pédiatriques moyennes étaient légèrement inférieures, c.-à-d. moins de 25 % de différence entre l'ASC<sub>T</sub> et la C<sub>max</sub> des expositions chez les adultes après plusieurs doses de 25 mg par jour (voir rubrique 4.2). L'intervalle de poids corporel était de 54,5 à 195 kg chez les enfants et de 71,7 à 130 kg chez les adultes.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Dans des études de toxicité de doses répétées d'une durée respective de 26 et 39 semaines chez le rat et le chien, la dose associée à l'absence d'effets indésirables (NOAEL) a donné des marges d'exposition correspondant respectivement à environ 147 et 227 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée de 25 mg d'alogliptine.

L'alogliptine n'était pas génotoxique dans les études conventionnelles de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

L'alogliptine n'était pas carcinogène dans les études de carcinogénicité d'une durée de 2 ans effectuées chez le rat et chez la souris. Une hyperplasie simple des cellules transitionnelles minime à légère a été observée dans la vessie urinaire de rats mâles à la dose la plus faible utilisée (27 fois l'exposition chez l'homme) sans qu'une NOAEL soit clairement établie (aucun niveau d'effet observé).

Chez le rat, l'alogliptine n'a pas eu d'effet indésirable sur la fécondité, la fonction de reproduction ou le développement embryonnaire précoce, à une exposition systémique très supérieure à l'exposition observée chez l'homme à la dose recommandée. Bien que la fécondité n'ait pas été affectée, une légère augmentation statistique du nombre de spermatozoïdes anormaux a été observée chez les mâles à une exposition très supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée.

Un transfert placentaire de l'alogliptine a été observé chez le rat.

L'alogliptine n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ou le lapin, avec une exposition systémique à la NOAEL très supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée. Des doses plus élevées d'alogliptine n'ont pas eu d'effet tératogène mais ont entraîné une toxicité maternelle et été associées à un retard et/ou à une absence d'ossification et à une diminution du poids fœtal.

Dans une étude du développement pré- et post-natal chez le rat, une exposition très supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée n'a pas eu d'effet délétère sur le développement de l'embryon ni affecté la croissance et le développement de la progéniture. Des doses plus élevées d'alogliptine ont entraîné une réduction du poids de la progéniture et eu des effets sur le développement considérés comme secondaires à la réduction du poids.

Des études sur des rates allaitantes indiquent que l'alogliptine est excrétée dans le lait.

Aucun effet lié à l'alogliptine n'a été observé chez les jeunes rats après administration de doses répétées pendant 4 et 8 semaines.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Mannitol  
Cellulose microcristalline  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol 8000

#### Encre

Shellac  
Oxyde de fer noir (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/polychlorure de vinyle (PVC) avec opercule en aluminium. Boîtes de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Danemark  
medinfoEMA@takeda.com

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/844/001-030

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 septembre 2013

Date du dernier renouvellement : 24 mai 2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irlande

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés

alogliptine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 6,25 mg d'alogliptine (sous forme de benzoate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Vipidia 6,25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vipidia 6,25 mg comprimés

alogliptine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés

alogliptine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'alogliptine (sous forme de benzoate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Vipidia 12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vipidia 12,5 mg comprimés

alogliptine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vipidia 25 mg comprimés pelliculés

alogliptine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 25 mg d'alogliptine (sous forme de benzoate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Vipidia 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vipidia 25 mg comprimés

alogliptine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Vipidia 25 mg comprimés pelliculés**  
**Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés**  
**Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés**  
alogliptine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Vipidia et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vipidia
3. Comment prendre Vipidia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Vipidia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Vipidia et dans quel cas est-il utilisé

Vipidia contient de l'alogliptine, un principe actif qui appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4), à savoir les « antidiabétiques oraux ». Il est utilisé pour diminuer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2. Le diabète de type 2 est également appelé diabète non insulino-dépendant ou DSNID.

L'action de Vipidia augmente le taux d'insuline dans l'organisme après un repas et réduit la quantité de sucre dans l'organisme. Il doit être pris avec d'autres médicaments antidiabétiques que votre médecin vous a prescrits, qui peuvent être des sulfamides hypoglycémiantes (p. ex. glipizide, tolbutamide, glibenclamide), de la metformine et/ou des thiazolidinediones (p. ex. pioglitazone) et de la metformine et/ou de l'insuline.

Vipidia est utilisé lorsque le taux de sucre dans le sang ne peut pas être correctement contrôlé par le régime alimentaire, l'exercice physique et la prise d'un ou de plusieurs autres médicaments antidiabétiques oraux. Il est important de continuer à prendre vos autres médicaments antidiabétiques et de suivre les conseils relatifs au régime alimentaire et à l'exercice physique qui vous ont été donnés par votre médecin ou votre infirmier/ère.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vipidia

##### N'utilisez jamais Vipidia

- si vous êtes allergique à l'alogliptine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous avez présenté une réaction allergique grave à un médicament similaire que vous avez pris pour contrôler le taux de sucre présent dans votre sang. Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent inclure : rash, plaques rouges en relief sur la peau (urticaire), gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge susceptible d'entraîner des troubles respiratoires ou des difficultés pour avaler. Les symptômes peuvent inclure des démangeaisons

généralisées et une sensation de chaleur touchant particulièrement le cuir chevelu, la bouche, la gorge, la paume des mains et la plante des pieds (syndrome de Stevens-Johnson).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Vipidia dans les cas suivants :

- si vous avez un diabète de type 1 (c'est-à-dire que votre organisme ne produit pas d'insuline)
- si vous avez une acidocétose diabétique (une complication du diabète qui survient lorsque l'organisme ne dispose pas d'assez d'insuline pour dégrader le glucose). Les symptômes incluent une soif excessive, des mictions (action d'uriner) fréquentes, une perte d'appétit, des nausées ou des vomissements et un amaigrissement rapide
- si vous prenez un médicament antidiabétique de la famille des sulfamides hypoglycémiant (p. ex. glipizide, tolbutamide, glibenclamide) ou de l'insuline. Si vous prenez l'un de ces médicaments avec Vipidia, votre médecin peut décider de réduire la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline afin d'éviter un taux de sucre trop faible dans votre sang (hypoglycémie)
- si vous avez une insuffisance rénale (vous pourrez tout de même prendre ce médicament, mais il se peut que votre médecin réduise la dose)
- si vous avez une maladie du foie
- si vous avez une insuffisance cardiaque
- si vous prenez de l'insuline ou un médicament antidiabétique, votre médecin pourra réduire la dose de l'autre médicament antidiabétique ou de l'insuline lorsque vous prenez l'un ou l'autre avec Vipidia, afin d'éviter les hypoglycémies.
- si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas

Contactez votre médecin si vous constatez la formation de cloques sur la peau car cela peut évoquer une affection appelée pemphigoïde bulleuse. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre l'alogliptine.

### **Enfants et adolescents**

En raison de l'efficacité insuffisante chez ces patients, Vipidia n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Vipidia**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de Vipidia chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement. Vipidia ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement. Votre médecin vous aidera à déterminer s'il est préférable de poursuivre l'allaitement ou le traitement par Vipidia.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vipidia n'a pas d'influence connue sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prise de Vipidia en association à d'autres médicaments antidiabétiques appelés sulfamides hypoglycémiant ou à de l'insuline, ou en association à une thiazolidinedione et à de la metformine, peut entraîner des hypoglycémies, qui sont susceptibles d'affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Vipidia contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### 3. Comment prendre Vipidia

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin vous prescrira Vipidia avec un ou plusieurs autres médicaments pour contrôler le taux de sucre dans votre sang. Votre médecin vous dira si vous devez modifier la posologie des autres médicaments que vous prenez.

La dose recommandée de Vipidia est de 25 mg une fois par jour.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Si vous êtes atteint d'insuffisance rénale, votre médecin pourra vous prescrire une dose réduite. Celle-ci pourra être de 12,5 mg ou de 6,25 mg une fois par jour, selon la gravité de votre insuffisance rénale.

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Si vous êtes atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose de Vipidia recommandée est de 25 mg une fois par jour. En raison de l'absence de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, ce médicament n'est pas recommandé chez ces patients.

Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliments.

#### **Si vous avez pris plus de Vipidia que vous n'auriez dû**

Si vous prenez plus de comprimés que vous n'auriez dû, ou si une autre personne ou un enfant prend votre médicament, contactez votre médecin ou rendez-vous au service d'urgences le plus proche immédiatement. Emportez cette notice ou des comprimés avec vous afin que le médecin sache exactement ce que vous avez pris.

#### **Si vous oubliez de prendre Vipidia**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Vipidia**

N'arrêtez pas de prendre Vipidia sans en parler d'abord avec votre médecin. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter si vous arrêtez le traitement par Vipidia.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**ARRÊTEZ de prendre Vipidia et contactez immédiatement un médecin** si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- **Réaction allergique.** Les symptômes peuvent inclure : éruption cutanée, urticaire, difficultés pour avaler ou respirer, gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue et sensation de faiblesse.
- **Réaction allergique grave :** des lésions ou taches cutanées pouvant évoluer vers des plaies entourées par des anneaux de couleur pâle ou rouge, éventuellement des cloques et/ou une desquamation de la peau, accompagnées de symptômes tels que démangeaisons, fièvre, sensation de malaise général, douleurs articulaires, troubles de la vision, sensations de brûlure,



douleurs ou prurit oculaires et plaies buccales (syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).

- **Douleur intense et persistante** dans l'abdomen (au niveau de l'estomac) pouvant irradier dans le dos, ainsi que des nausées et vomissement, qui peuvent être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Vous devez également **en parler à votre médecin** si vous ressentez les effets indésirables suivants :

**Fréquent** (pouvant affecter 1 utilisateur sur 10) :

- Des **symptômes d'un taux faible de sucre dans le sang** (hypoglycémie) peuvent survenir lorsque Vipidia est pris en association à de l'insuline ou à des sulfamides hypoglycémiantes (p. ex. glipizide, tolbutamide, glibenclamide). **Les symptômes peuvent inclure** : tremblements, sueurs, anxiété, vision trouble, picotement des lèvres, pâleur, changement d'humeur ou confusion. Le taux de sucre dans votre sang peut descendre en-dessous du niveau normal, mais il peut être augmenté à nouveau par la prise de sucre. Il est recommandé d'avoir toujours avec soi des morceaux de sucre, des bonbons, des biscuits ou des jus de fruits sucrés.
- Rhume ou symptômes pseudo-grippaux : maux de gorge, nez bouché
- Éruption cutanée
- Démangeaisons
- Céphalées
- Maux d'estomac
- Diarrhée
- Indigestion, brûlures d'estomac

**Fréquence indéterminée** :

- Troubles hépatiques tels que nausées ou vomissements, maux d'estomac, fatigue inhabituelle ou inexplicquée, perte d'appétit, coloration sombre des urines ou coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux.
- Inflammation du tissu conjonctif dans les reins (néphrite interstitielle).
- Formation de cloques sur la peau (pemphigoïde bulleuse).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Vipidia

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Ce que contient Vipidia**

- La **substance active** est l'alopliptine.

Chaque comprimé de 25 mg contient du benzoate d'alogliptine, équivalent à 25 mg d'alogliptine.

- Les **autres composants** sont : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000, shellac et oxyde de fer noir (E172).

Chaque comprimé de 12,5 mg contient du benzoate d'alogliptine, équivalent à 12,5 mg d'alogliptine.

- Les **autres composants** sont : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), macrogol 8000, shellac et oxyde de fer noir (E172).

Chaque comprimé de 6,25 mg contient du benzoate d'alogliptine, équivalent à 6,25 mg d'alogliptine.

- Les **autres composants** sont : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000, shellac et oxyde de fer noir (E172).

### **Comment se présente Vipidia et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés pelliculés (comprimés) de Vipidia 25 mg sont des comprimés pelliculés rouge clair, ovales (environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-25 » à l'encre grise sur une face.
- Les comprimés pelliculés (comprimés) de Vipidia 12,5 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ovales (environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-12.5 » à l'encre grise sur une face.
- Les comprimés pelliculés (comprimés) de Vipidia 6,25 mg sont des comprimés pelliculés rose clair, ovales (environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-6.25 » à l'encre grise sur une face.

Vipidia est présenté en plaquettes thermoformées contenant 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Laboratorios Menarini, S.A.  
Tel: +34 934 628 800  
info@menarini.es

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

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

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A  
Tel: +351 21 041 41 00  
dmed.fv@tecnimede.pt

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

**La date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.