Vipidia

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 hypoglycémiants, 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 (ClCr > 50 à ≤ 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 (ClCr ≥ 30 à ≤ 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 (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, angiocœdème 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 évènements 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 dextrométhorphane, 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 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**
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Rhinopharyngite	Fréquent
Affections du système immunitaire Hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypoglycémie	Fréquent
Affections du système nerveux	
Céphalées	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleur abdominale	Fréquent
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent
Diarrhée	Fréquent
Pancréatite aiguë	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires Dysfonction hépatique, dont insuffisance hépatique	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit	Fréquent
Rash	Fréquent
Lésions cutanées exfoliatives, dont syndrome de Stevens-Johnson	Fréquence indéterminée
Erythème polymorphe	Fréquence indéterminée
Angiocœdème	Fréquence indéterminée
Urticaire	Fréquence indéterminée
Pemphigoïde bulleuse	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires 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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 minimes (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 insulinotropique 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'$ASC_{(0-8)}$ 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 comptaient 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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.

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)

Étude	HbA1c moyenne initiale (%) (ET)	Variation moyenne de l'HbA1c (%)† par rapport aux valeurs initiales (%)+ (ET)	Variation de l'HbA1c (%)† corrigée par la valeur observée sous placebo par rapport à la valeur initiale (IC bilatéral à 95 %)
Étude en monothérapie contre placebo			
Alogliptine 25 mg une fois par jour (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (- 0,80, - 0,35)
Études en association contre placebo			
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
† 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

Tableau 3 : Variation de l'HbA1c (%) par rapport aux valeurs initiales avec l'alogliptine 25 mg selon une étude contre comparateur actif (EPP, LOCF)

Étude	HbA1c initiale moyenne (%) (ET)	Variation moyenne de l'HbA1c (%) par rapport aux valeurs initiales† (ET)	Variation de l'HbA1c (%)† corrigée par la valeur observée sous traitement par rapport à la valeur initiale (IC unilatéral)
Études en association			
Alogliptine 25 mg une fois par jour + metformine versus un sulfamide hypoglycémiant + metformine			
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)
Alogliptine 25 mg une fois par jour + une thiazolidinedione + metformine versus une thiazolidinedione + metformine			
Variation à la semaine 26 (n = 303)			
Variation à la semaine 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-l'infini, - 0,35)
	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 aigue 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
Critère primaire composite [premier évènement de décès d'origine CV, d'IM non fatal et d'AVC non fatal]	**305 (11.3)**	**316 (11.8)**
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 (≥ 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.

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		
Groupe de traitement	**HbA1c (%)***	**Différence d'HbA1c (%) Alogliptine vs. Placebo***
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}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_T et la Cmax 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
medinfoEMEA@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

05/2023

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