ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido contém benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película amarelos claro, oblongos (aproximadamente 21,0 mm de comprimento e 10,1 mm de largura) e biconvexos com as gravações “12.5/850” numa das faces e “322M” na outra.

Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película amarelos pálido, oblongos (aproximadamente 22,3 mm de comprimento e 10,7 mm de largura) e biconvexos com as gravações “12.5/1000” numa das faces e “322M” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vipdomet está indicado no tratamento de adultos a partir dos 18 anos com diabetes mellitus tipo 2:

- como um adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo glicémico em doentes adultos que não conseguem ser controlados adequadamente com a dose máxima tolerada de metformina isolada ou aqueles que já estejam a ser tratados com a associação de alogliptina e metformina.

- em associação com a pioglitazona (isto é, terapêutica de associação tripla) como um adjuvante da dieta e do exercício físico em doentes adultos que não conseguem ser controlados adequadamente com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona.

- em associação com a insulina (isto é, terapêutica de associação tripla) como um adjuvante da dieta e do exercício físico para melhorar o controlo glicémico em doentes quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controlo glicémico adequado.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Vipdomet está disponível nas dosagens de 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película, para os diferentes regimes posológicos.

Adultos (idade ≥18 anos) com função renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)

A dose de Vipdomet deve ser personalizada de acordo com o regime atual de tratamento do doente.

Para os doentes que não conseguem ser controlados adequadamente com a dose máxima tolerada de cloridrato de metformina isolado, a dose recomendada é um comprimido de 12,5 mg/850 mg ou 12,5 mg/1.000 mg, duas vezes ao dia, correspondendo a 25 mg de alogliptina mais 1.700 mg ou 2.000 mg de cloridrato de metformina por dia, dependendo da dose de cloridrato de metformina que já está a ser tomada.

Para os doentes que não conseguem ser controlados adequadamente com uma terapêutica dupla com a dose tolerada máxima de metformina e pioglitazona, a dose de pioglitazona deve ser mantida e Vipdomet deve ser administrado concomitantemente; a alogliptina deve ser doseada a 12,5 mg, duas vezes ao dia (25 mg de dose diária total) e o cloridrato de metformina numa dose igual (850 mg ou 1.000 mg, duas vezes ao dia) à que já está a ser tomada.

Devem ser tomadas precauções quando a alogliptina for utilizada em combinação com metformina e tiazolidinediona, uma vez que foi observado um risco aumentado de hipoglicemia com esta terapêutica tripla (ver secção 4.4). Em caso de hipoglicemia, pode ser considerada uma dose inferior de tiazolidinediona ou metformina.

Para os doentes estivessem a tomar comprimidos separados de alogliptina e metformina (como terapêutica dupla ou como parte da terapêutica tripla com insulina), tanto a alogliptina como a metformina devem ser doseadas de acordo com a dose diária total que já está a ser tomada; a dose individual de alogliptina deve ser reduzida para metade uma vez que será tomada duas vezes ao dia, enquanto a dose de metformina não deve sofrer alterações.

Para os doentes que não conseguem ser controlados adequadamente com uma terapêutica de associação dupla com insulina e a dose tolerada máxima de metformina, a dose de Vipdomet deve fornecer alogliptina doseada a 12,5 mg, duas vezes ao dia (25 mg de dose diária total) e uma dose de metformina igual à que já está a ser tomada.

Pode ser considerada uma dose inferior de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia.

A dose diária máxima recomendada de 25 mg de alogliptina não deve ser excedida.

Populações especiais

Idosos (idade ≥65 anos)
Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade. No entanto, o regime posológico da alogliptina deve ser conservador nos doentes com idade avançada devido ao potencial para função renal diminuída nesta população.

Compromisso renal
A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.
A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2 a 3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG <60 ml/min.
Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Vipdomet, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

TFG ml/min	Metformina	Alogliptina*
60-89	A dose máxima diária é de 3 000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	Não é necessário ajuste de dose A dose diária máxima recomendada é de 25 mg
45-59	A dose máxima diária é de 2 000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	A dose diária máxima recomendada é de 12,5 mg
30-44	A dose máxima diária é de 1 000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	A dose diária máxima recomendada é de 12,5 mg
<30	A metformina está contraindicada.	A dose diária máxima recomendada é de 6,25 mg

* O ajuste de dose de alogliptina baseia-se no estudo farmacocinético onde a função renal foi avaliada usando níveis de depuração de creatinina calculados a partir da equação Cockcroft-Gault.

Compromisso hepático
Vipdomet não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Vipdomet em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Vipdomet deve ser tomado duas vezes ao dia devido à farmacocinética da metformina. Deve ser tomado às refeições para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas à metformina. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Não deve ser tomada uma dose a dobrar ao mesmo tempo. Nesse caso, a dose esquecida não deve ser tomada.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou história de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) (ver secções 4.4 e 4.8)
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
- Pré-coma diabético
- Insuficiência renal aguda (TFG <30 ml/min)
- Doenças agudas com o potencial para alterar a função renal como:
    - desidratação

    - infeção grave
    - choque
- Doença aguda ou crónica que pode causar hipoxia tecidular (ver secção 4.4) como:
    - insuficiência cardíaca ou respiratória
    - enfarte do miocárdio recente
    - choque
- Compromisso hepático (ver secção 4.4)
- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secções 4.4 e 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Vipdomet não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1. Vipdomet não é um substituto da insulina nos doentes insulino-dependentes.

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vómitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a Vipdomet deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, cãibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar Vipdomet e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue (< 7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Vipdomet deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.

Função renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. A metformina está contraindicada em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal, ver secção 4.3.

Uma função renal diminuída nos doentes idosos é frequente e assintomática. Deve ser tomada precaução especial em situações em que a função renal possa ficar comprometida, por exemplo, no início de uma terapêutica diurética ou anti-hipertensiva ou de um tratamento com um anti-inflamatório não-esteróide (AINE).

Cirurgia

Como o Vipdomet contem metformina, deve ser interrompido aquando da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Compromisso hepático

A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child--Pugh*) e, por conseguinte, a sua utilização não é recomendada nestes doentes (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Utilização com outros medicamentos anti-hiperglicémicos e hipoglicemia

A insulina é conhecida por causar hipoglicemia. Por conseguinte, deve considerar-se a utilização de uma dose inferior de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando este medicamento é utilizado em associação com Vipdomet (ver secção 4.2).

Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazona, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazona para reduzir o risco de hipoglicemia quando esta substância é utilizada em associação com Vipdomet (ver secção 4.2).

Associações não estudadas

Vipdomet não deve ser utilizado em combinação com uma sulfonilureia, uma vez que a segurança e a eficácia desta associação não foram ainda totalmente estabelecidas.

Alteração no estado clínico dos doentes com diabetes mellitus tipo 2 previamente controlada

Como Vipdomet contém metformina, qualquer doente com diabetes mellitus tipo 2 previamente bem controlada com Vipdomet que apresente alterações nos valores laboratoriais ou alguma doença clínica (especialmente doença vaga e mal definida) deve ser avaliado de imediato para detetar eventuais indícios de cetoacidose ou acidose láctica. A avaliação deve incluir os níveis séricos de eletrólitos e cetonas, glicemia e, se indicado, níveis sanguíneos de pH, lactato, piruvato e metformina. Se ocorrer alguma forma de acidose, tem de se interromper de imediato o tratamento com Vipdomet e iniciar outras medidas corretivas adequadas.

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson e eritema multiforme, com os inibidores da DPP-4, as quais foram notificadas espontaneamente para a alogliptina no período pós-comercialização. Nos estudos clínicos da alogliptina, foram notificadas reações anafiláticas com uma incidência baixa.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Numa análise combinada de dados de 13 estudos, as taxas globais de casos de pancreatite em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo foram 2, 1, 1 ou 0 acontecimentos por 1.000 doentes-ano, respetivamente. No estudo de resultados cardiovasculares as taxas de notificações de pancreatite em doentes tratados com alogliptina ou placebo foram de 3 ou 2 eventos por 1.000 doentes-ano, respetivamente. Foram notificadas espontaneamente reações adversas de pancreatite aguda no período pós comercialização. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal intensa e persistente, que pode irradiar para as costas. Se houver suspeita de pancreatite, deve interromper-se o tratamento com Vipdomet. Caso se confirme a pancreatite aguda, não se deve recomeçar o tratamento com Vipdomet. Devem ser tomadas precauções em doentes com historial de pancreatite.

Efeitos hepáticos

Foram recebidas notificações de disfunção hepática incluindo insuficiência hepática no período de pós-comercialização. Não foi estabelecida uma relação causal. Os doentes devem ser observados atentamente para a deteção de possíveis anomalias hepáticas. Devem ser efetuados imediatamente testes à função hepática em doentes com sintomas sugestivos de lesão hepática. Se for detetada uma anomalia e não for estabelecida uma etiologia alternativa, considerar a descontinuação do tratamento com alogliptina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A coadministração de 100 mg de alogliptina uma vez ao dia e 1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, durante 6 dias, em indivíduos saudáveis, não teve quaisquer efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da alogliptina ou da metformina.

Não foram realizados estudos farmacocinéticos específicos de interação medicamentosa com Vipdomet. A próxima secção destaca as interações observadas com os componentes individuais de Vipdomet (alogliptina/metformina) conforme notificado nos respetivos Resumos das Características do Medicamento.

Efeitos de outros medicamentos sobre a alogliptina

A alogliptina é principalmente excretada sob a forma inalterada na urina e o metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo (CYP) P450 é desprezável (ver secção 5.2). Por conseguinte, não são esperadas nem foram observadas interações com os inibidores do CYP.

Os resultados dos estudos de interação clínica também demonstraram que não há efeitos clinicamente relevantes do gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8/9), fluconazol (um inibidor do CYP2C9), cetoconazol (um inibidor do CYP3A4), ciclosporina (um inibidor da glicoproteína-P), voglibose (um inibidor da alfa-glucosidase), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona ou atorvastatina na farmacocinética da alogliptina.

Efeitos da alogliptina sobre outros medicamentos

Estudos *in vitro* sugerem que a alogliptina não inibe nem induz as isoformas do CYP 450 em concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina (ver secção 5.2). Por conseguinte, não é esperada nem foi observada interação com substratos das isoformas do CYP 450. Em estudos *in vitro*, constatou-se que a alogliptina não é um substrato nem um inibidor dos principais transportadores associados à disposição do fármaco no rim: transportador aniónico orgânico 1, transportador aniónico orgânico 3 ou transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). Além disso, os dados clínicos não sugerem interação com os inibidores ou substratos da glicoproteína-P.

Em estudos clínicos, a alogliptina não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da cafeína, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, um contracetivo oral (noretindrona e etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ou cimetidina, proporcionando assim provas *in vivo* de uma baixa tendência para causar interação com substratos do CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, da glicoproteína-P e do OCT2.

Em indivíduos saudáveis, a alogliptina não tem qualquer efeito no tempo da protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR) quando administrada concomitantemente com a varfarina.

Associação da alogliptina com outros medicamentos antidiabéticos

Os resultados dos estudos com metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibose (inibidor da alfa-glucosidase) e gliburida (sulfonilureia) não demonstraram quaisquer interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.

Interações com a metformina

Utilização concomitante não recomendada

Álcool
A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

Agentes de contraste iodados
A utilização de Vipdomet tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.4.

Medicamentos catiónicos
As substâncias catiónicas que são eliminadas por secreção tubular renal (como por exemplo, a cimetidina) podem interagir com a metformina ao competir pelos sistemas de transporte tubular renal comuns. Um estudo realizado em sete voluntários saudáveis demonstrou que a cimetidina (400 mg duas vezes ao dia) aumentou a exposição sistémica da metformina (área sob a curva, AUC) em 50% e a C_{max} em 81%. Por conseguinte, deve considerar-se a monitorização atenta do controlo glicémico, o ajuste da dose dentro da posologia recomendada e alterações no tratamento diabético, quando se administra concomitantemente medicamentos catiónicos que sejam eliminados por secreção tubular renal.

Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Medicamentos com atividade hiperglicémica intrínseca
Os glucocorticóides (administrados por via sistémica e local), os agonistas beta-2 e os diuréticos (ver também secção 4.4) possuem atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a um controlo mais frequente da glicemia, especialmente durante o início do tratamento com tais medicamentos. Se necessário, dever-se-á ajustar a dose de Vipdomet durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua descontinuação.

Inibidores da ECA
Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) podem provocar uma redução nos níveis de glucose no sangue. Se necessário, dever-se-á ajustar a dose de Vipdomet durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua descontinuação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Vipdomet em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos realizados em ratos fêmea grávidas com um tratamento de associação de alogliptina com metformina revelaram toxicidade reprodutiva com aproximadamente 5-20 vezes (para a metformina e alogliptina, respetivamente) a exposição humana na dose recomendada.

Vipdomet não deve ser utilizado durante a gravidez.

Risco relacionado com a alogliptina

A quantidade de dados sobre a utilização de alogliptina em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Risco relacionado com a metformina

Uma quantidade limitada de dados sobre a utilização da metformina em mulheres grávidas não indica um risco acrescido de malformações congénitas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva com doses clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

Amamentação

Não foram realizados estudos em animais lactantes com as substâncias ativas combinadas de Vipdomet. Nos estudos realizados com as substâncias ativas individuais, tanto a alogliptina como a metformina foram excretadas no leite de ratos fêmea lactantes. Desconhece-se se a alogliptina é excretada no leite humano. A metformina é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

A decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/ privação da terapêutica com Vipdomet tem de ser tomada tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito de Vipdomet na fertilidade dos seres humanos. Nos estudos em animais realizados com a alogliptina ou com a metformina não foram observados quaisquer efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vipdomet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia especialmente quando utilizado em associação com insulina ou pioglitazona.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os estudos clínicos realizados para corroborar a eficácia e segurança de Vipdomet envolveram a coadministração de alogliptina e metformina em comprimidos separados. No entanto, os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que os comprimidos revestidos por película de Vipdomet são bioequivalentes às doses correspondentes de alogliptina e metformina coadministradas em comprimidos separados.

A informação fornecida baseia-se num total de 7.150 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 4.201 doentes tratados com alogliptina e metformina, que participaram em 7 estudos clínicos de fase 3, com dupla ocultação, controlados por placebo ou substância ativa. Estes estudos avaliaram os efeitos da coadministração de alogliptina e metformina no controlo glicémico e a sua segurança como terapêutica de associação inicial, como terapêutica dupla em doentes tratados inicialmente só com metformina e como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona ou insulina.

O perfil de segurança da coadministração de alogliptina e metformina foi consistente com o dos componentes individuais, como demonstrado nos ensaios clínicos realizados com a alogliptina e nos dados abrangentes disponíveis sobre a metformina. Como tal, a próxima secção destaca as reações adversas dos componentes individuais de Vipdomet (alogliptina/metformina) conforme notificado nos respetivos Resumos das Características do Medicamento.

Alogliptina

A informação fornecida baseia-se num total de 9.405 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 3.750 doentes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, que participaram num estudo clínico de fase 2 ou em 12 estudos clínicos de fase 3, de dupla ocultação, controlado por placebo ou substância ativa. Adicionalmente, foi realizado um estudo de resultados cardiovasculares com 5.380 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e um evento de síndrome coronário agudo recente, tendo sido distribuídos aleatoriamente 2.701 doentes à alogliptina e 2.679 doentes ao placebo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina no controlo glicémico e a sua segurança em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com a metformina ou uma tiazolidinediona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou uma sulfonilureia, ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).

Numa análise combinada dos dados obtidos a partir de 13 estudos, as incidências globais de acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e acontecimentos adversos que resultaram em descontinuação da terapêutica foram comparáveis em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo. A reação adversa mais frequente em doentes tratados com 25 mg de alogliptina foi cefaleia.

A segurança da alogliptina entre os idosos (idade ≥ 65 anos) e não idosos (idade < 65 anos) foi semelhante.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100);raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Alogliptina

Nos ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3 com alogliptina em monoterapia e como terapêutica adjuvante de associação envolvendo 5.659 doentes, observaram-se as reações adversas abaixo listadas (Tabela 1).

Tabela 1: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3	
Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Infeções e infestações	
Infeções no trato respiratório superior	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	
Dor abdominal	Frequentes
Doença de refluxo gastroesofágico	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Prurido	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes

Alogliptina/metformina

Em ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3 com alogliptina como terapêutica adjuvante da metformina, envolvendo 7.151 doentes, as reações adversas observadas estão abaixo listadas (Tabela 2).

Tabela 2: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3	
Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Infeções e infestações	
Infeções no trato respiratório superior	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	
Gastroenterite	Frequentes
Dor abdominal	Frequentes
Diarreia	Frequentes
Vómitos	Frequentes
Gastrite	Frequentes
Doença de refluxo gastroesofágico	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Prurido	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes

Alogliptina

Experiência pós comercialização

A Tabela 3 apresenta reações adversas adicionais que foram notificadas espontaneamente no período de pós comercialização.

Tabela 3: Reações adversas da alogliptina notificadas espontaneamente no período de pós comercialização	
Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Doenças do sistema imunitário Hipersensibilidade	Desconhecida
Doenças gastrointestinais Pancreatite aguda	Desconhecida
Afeções hepatobiliares Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Doenças esfoliativas de pele, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Urticária	 Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida

Metformina

Dados dos ensaios clínicos e do período pós comercialização

A Tabela 4 apresenta as reações adversas adicionais que foram notificadas a partir de ensaios clínicos e no período de pós comercialização.

Tabela 4: Frequência das reações adversas da metformina identificadas a partir dos dados dos ensaios clínicos e do período pós comercialização	
Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Doenças do metabolismo e da nutrição Acidose láctica Deficiência de vitamina B12	 Muito raros Muito raros
Doenças do sistema nervoso Alterações de paladar (“sabor metálico”)	Frequentes
Doenças gastrointestinais Dor abdominal Diarreia Perda de apetite Náuseas Vómitos	 Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes
Afeções hepatobiliares Hepatite Alterações nos testes da função hepática	 Muito raros Muito raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Eritema Prurido Urticária	 Muito raros Muito raros Muito raros

Descrição das reações adversas selecionadas

Acidose láctica: 0,03 casos/1.000 doentes-ano (ver secção 4.4).

O tratamento prolongado com metformina tem sido associado a uma diminuição da absorção da vitamina B12 e, geralmente, não parece ter relevância clínica. No entanto, isto pode resultar muito raramente em deficiência de vitamina B12 clinicamente relevante (como por exemplo, anemia megaloblástica).

Os sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos. Estes podem ser evitados com a toma da metformina em 2 doses diárias durante ou após as refeições.

Foram notificados casos isolados de hepatite ou alterações nos testes da função hepática que se resolveram com a descontinuação da metformina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.
Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não há dados disponíveis em relação a uma sobredosagem de Vipdomet.

Alogliptina

As doses mais elevadas de alogliptina administradas em ensaios clínicos foram doses únicas de 800 mg a indivíduos saudáveis e doses de 400 mg, administradas uma vez por dia, durante 14 dias, a doentes com diabetes mellitus tipo 2 (equivalente a 32 e 16 vezes a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina, respetivamente).

Metformina

Uma grande sobredosagem de metformina ou os riscos concomitantes podem levar a acidose láctica. A acidose láctica é uma urgência médica e tem de ser tratada no hospital.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, devem aplicar-se as medidas de suporte adequadas, de acordo com o estado clínico do doente.

São removidas quantidades mínimas de alogliptina através de hemodiálise (aproximadamente 7% da substância foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, a hemodiálise tem um benefício clínico pequeno na remoção da alogliptina em caso de sobredosagem. Desconhece-se se a alogliptina é removível por diálise peritoneal.

O método mais eficaz para remover o lactato e a metformina é a hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes; associações de fármacos hipoglicemiantes orais;

Código ATC: A10BD13**.**

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Vipdomet combina dois medicamentos antihiperglicémicos com mecanismos de ação complementares e distintos para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes mellitus tipo 2: a alogliptina,

um inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), e a metformina, uma substância da classe das biguanidas.

Alogliptina

A alogliptina é um inibidor potente e altamente seletivo da DPP-4 >10.000 vezes mais seletiva para a DPP-4 do que para outras enzimas relacionadas, incluindo a DPP-8 e DPP-9. A DPP-4 é a principal enzima envolvida na degradação rápida das hormonas incretinas, peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) e GIP (polipeptídeo insulinotrópico dependente da glucose), que são libertados pelo intestino e cujos níveis aumentam em resposta a uma refeição. O GLP-1 e o GIP aumentam a biossíntese da insulina e a secreção das células beta pancreáticas, sendo que o GLP-1 também inibe a secreção de glucagom e a produção hepática de glucose. Por conseguinte, a alogliptina melhora o controlo glicémico através de um mecanismo dependente da glucose, pelo que a libertação de insulina é potenciada e os níveis de glucagom são suprimidos quando os níveis de glucose estão altos.

Metformina

A metformina é uma biguanida com efeito anti-hiperglicemiante que permite reduzir a glucose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e, por isso, não produz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de 3 mecanismos:

- ao reduzir a produção da glucose hepática por inibição da gluconeogénese e da glucogenólise.
- no músculo, por aumento moderado da sensibilidade à insulina, melhorar a captação e a utilização da glucose periférica.
- atrasando a absorção da glucose a nível intestinal.

A metformina estimula a síntese do glucogénio intracelular ao atuar a nível da glucogénio sintetase. Também aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos específicos de transportadores da glucose na membrana (GLUT-1 e GLUT-4).

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito foi demonstrado para doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, a médio e a longo prazo; a metformina reduz o colesterol total, o colesterol LDL e os níveis de triglicéridos.

Eficácia clínica

Os estudos clínicos realizados, que suportam a eficácia de Vipdomet, envolveram a coadministração de alogliptina e metformina em comprimidos separados. No entanto, os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que os comprimidos revestidos por película de Vipdomet são bioequivalentes às doses correspondentes de alogliptina e metformina coadministradas em comprimidos separados.

A coadministração da alogliptina e da metformina foi estudada como terapêutica dupla em doentes tratados inicialmente só com metformina e como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona ou insulina.

A administração de 25 mg de alogliptina em doentes com diabetes mellitus tipo 2 produziu inibição máxima da DPP-4 em 1 a 2 horas e excedeu 93% desta, tanto depois de uma dose única de 25 mg, como depois de 14 dias de tomas únicas diárias. A inibição da DPP-4 permaneceu acima dos 81% às 24 horas, após 14 dias de tratamento. Depois de ter sido obtida a média das concentrações de glucose às 4 horas pós-prandiais, e englobando o pequeno-almoço, almoço e jantar, 14 dias de tratamento com 25 mg de alogliptina resultaram numa redução média corrigida por placebo face ao valor horas pós-prandial, e englobando o pequeno-almoço, o almoço e o jantar, 14 dias de tratamento com 25 mg de alogliptina resultaram numa redução média corrigida por placebo face ao valor basal de -35,2 mg/dl.

Uma dose de 25 mg de alogliptina tanto em monoterapia como em associação com 30 mg de pioglitazona demonstrou reduções significativas na glucose e no glucagom pós-prandiais, enquanto aumentou significativamente os níveis de GLP-1 ativo pós-prandial na Semana 16, comparativamente ao placebo ($p<0,05$). Além disso, 25 mg de alogliptina em monoterapia e em associação com 30 mg de pioglitazona produziu reduções estatisticamente significativas ($p<0,001$) nos triglicéridos totais na Semana 16, medido pela alteração de aumento pós-prandial da $AUC_{(0-8)}$ desde o início do estudo, comparativamente ao placebo.

Um total de 7.151 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 4.202 doentes tratados com alogliptina e metformina, participou em 7 estudos clínicos de fase 3, controlados por placebo ou substância ativa e com dupla ocultação, para avaliar os efeitos da coadministração da alogliptina e da metformina no controlo glicémico e a sua segurança. Nestes estudos, 696 doentes tratados com alogliptina/metformina tinham idade ≥65 anos.

Globalmente, o tratamento com a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina em associação com a metformina melhorou o controlo glicémico. Isto foi determinado por reduções estatisticamente significativas e clinicamente relevantes na hemoglobina glicosilada (HbA1c) e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo do início e do fim estudo. As reduções na HbA1c foram semelhantes nos diferentes subgrupos, incluindo compromisso renal, idade, género e índice de massa corporal, enquanto as diferenças entre as raças (por exemplo, caucasiana e não-caucasiana) foram pequenas. Foram também observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c em comparação com o controlo, independentemente do tratamento de base no início do estudo. Uma HbA1c basal mais elevada esteve associada a uma maior redução na HbA1c. Geralmente, os efeitos da alogliptina no peso corporal e nos lípidos foram neutros.

Alogliptina como terapêutica adjuvante da metformina
A adição de 25 mg de alogliptina uma vez ao dia à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.847 mg) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 5). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (44,4%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (18,3%) na Semana 26 ($p<0,001$).

A adição de alogliptina 25 mg, uma vez por dia, à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.835 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c na Semana 52 e na Semana 104. Na semana 52, a redução de HbA1c pela alogliptina 25 mg mais metformina (-0,76%, Tabela 6) foi semelhante à produzida pela glipizida (dose média = 5,2 mg) mais terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.824 mg; -0,73%). Na semana 104, a redução de HbA1c pela alogliptina 25 mg mais metformina (-0,72%, Tabela 6) foi superior à produzida pela glipizida mais metformina (-0,59%). Na semana 52, a alteração média, desde o início do estudo, nos níveis plasmáticos de glucose em jejum para a alogliptina 25 mg e metformina foi significativamente maior do que a da glipizida e metformina ($p<0,001$). Na Semana 104, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum para a alogliptina 25 mg e metformina foi de -3,2 mg/dl comparativamente a 5,4 mg/dl para a glipizida e metformina. Mais doentes que receberam alogliptina 25 mg e metformina (48,5%) atingiram o objetivo dos níveis de HbA1c ≤ 7,0% em comparação com os que receberam glipizida e metformina (42,8%) ($p=0,004$).

A coadministração de 12,5 mg de alogliptina e 1.000 mg de cloridrato de metformina, duas vezes ao dia, resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26 em comparação com 12,5 mg de alogliptina duas vezes ao dia em monoterapia ou 1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia também em monoterapia. Significativamente mais doentes que receberam 12,5 mg de alogliptina e 1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia (59,5%) atingiram os níveis alvo de HbA1c <7,0% comparativamente com os que receberam 12,5 mg de alogliptina duas vezes ao dia em monoterapia (20,2%; p<0,001) ou 1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia em monoterapia (34,3%; p<0,001) na Semana 26.

Alogliptina como terapêutica adjuvante da metformina com uma tiazolidinediona
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com pioglitazona (dose média = 35,0 mg, com ou sem metformina ou uma sulfonilureia) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 5). Foram também observadas reduções clinicamente significativas da HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina ou uma sulfonilureia. Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (49,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (34,0%) na Semana 26 (p=0,004).

A adição de 25 mg de alogliptina uma vez por dia a 30 mg de pioglitazona em associação com a terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.867,9 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c, na Semana 52, que foram simultaneamente não inferiores e estatisticamente superiores às produzidas por 45 mg de pioglitazona em associação com a terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.847,6 mg; Tabela 6). As reduções significativas na HbA1c, observadas com 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina, foram consistentes durante todo o período de tratamento de 52 semanas, comparativamente a 45 mg de pioglitazona e metformina (p<0,001 em todos os pontos temporais). Além disso, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose na Semana 52 para a dose de 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina foi significativamente superior à de 45 mg de pioglitazona e metformina (p<0,001). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina (33,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam 45 mg de pioglitazona e metformina (21,3%) na Semana 52 (p<0,001).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da metformina com insulina
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com insulina (dose média = 56,5 UI, com ou sem metformina) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 5). Foram também observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina. Mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (7,8%) atingiram os níveis alvo de HbA1c ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (0,8%) na Semana 26.

Tabela 5: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina na Semana 26 num estudo controlado por placebo (FAS, LOCF)			
Estudo	**HbA1c basal média (%) (DP)**	**Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)† (EP)**	**Alteração corrigida para o placebo desde o início do estudo na HbA1c (%)† (IC bilateral a 95%)**
Estudos controlados por placebo com terapêutica adjuvante de associação			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma sulfunilureia (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona ± metformina ou uma sulfunilureia (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)

FAS = análise de todo o conjunto
LOCF = última observação realizada
† Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais
* p<0,001 comparado com placebo ou placebo+tratamento de associação

Tabela 6: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina num estudo controlado por substância ativa (PPS, LOCF)			
Estudo	**HbA1c basal média (%) (DP)**	**Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)† (EP)**	**Alteração corrigida para o tratamento desde o início do estudo na HbA1c (%)† (IC unilateral)**
Estudos com terapêutica adjuvante de associação			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina *versus* uma sulfonilureia + metformina			
Alteração na Semana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito; 0,059)
Alteração na Semana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito; -0,006)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona + metformina *versus* uma tiazolidinediona titulada + metformina			
Alteração na Semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito; -0,35)
Alteração na Semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito; -0,28)

PPS = conjunto segundo o protocolo
LOCF = última observação realizada
* Não inferioridade e superioridade estatisticamente demonstradas
† Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais

Idosos (idade ≥65 anos)
A eficácia e segurança das doses recomendadas de alogliptina e metformina num subgrupo de doentes com diabetes mellitus tipo 2 e idade ≥65 anos foram revistas e consideradas como sendo consistentes com o perfil obtido em doentes com idade <65 anos.

Segurança clínica

Segurança cardiovascular
Numa análise combinada dos dados de 13 estudos, as incidências globais de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal foram comparáveis nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo.

Além disso, foi realizado um estudo de segurança, prospetivo e aleatorizado de resultados cardiovasculares, que contou com a participação de 5.380 doentes com elevado risco cardiovascular subjacente, para examinar o efeito da alogliptina comparativamente ao placebo (quando adicionada de acordo com o padrão de cuidados) sobre eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE), incluindo o tempo até à primeira ocorrência de qualquer evento no composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal em doentes com um evento coronário agudo recente (15 a 90 dias). No início do estudo, a idade média dos doentes era de 61 anos, a duração média da diabetes era de 9,2 anos e a média de HbA1c era de 8,0%.

O estudo demonstrou que a alogliptina não fez aumentar o risco de desenvolver MACE relativamente ao placebo [Razão de risco: 0,96; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,16]. No grupo da alogliptina, 11,3% dos doentes sofreram um MACE relativamente a 11,8% dos doentes no grupo do placebo.

Tabela 7. Notificações de MACE em estudo de resultados cardiovasculares

	Número de doentes (%)	
	Alogliptina 25 mg	**Placebo**
	N=2.701	N=2.679
Parâmetro de avaliação secundário de composto principal [Primeiro evento de morte CV, EM não fatal e AVC não fatal]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Morte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Enfarte do miocárdio não fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
AVC não fatal	29 (1,1)	32 (1,2)

*No geral participaram 153 indivíduos (5,7%) no grupo da alogliptina e 173 indivíduos (6,5%) no grupo do placebo que morreram (mortalidade por todo o tipo de causas)

Houve 703 doentes que registaram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário composto MACE (primeiro evento de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal e revascularização urgente devido a situação instável de angina de peito). No grupo da alogliptina, 12,7% (344 indivíduos) sofreram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário MACE relativamente a 13,4% (359 indivíduos) no grupo do placebo [Razão de risco = 0,95; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,14].

Hipoglicemia
Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi inferior nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina do que nos doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% e 6,2%, respetivamente). A maioria destes episódios foi de intensidade ligeira a moderada. A incidência global de episódios de

hipoglicemia grave foi comparável nos doentes tratados com 25 mg ou 12,5 mg de alogliptina e menor que a incidência nos doentes tratados com controlo ativo ou placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% e 0,4%, respetivamente). No estudo prospetivo aleatorizado e controlado de resultados cardiovasculares, os eventos de hipoglicemia referidos pelo investigador foram semelhantes em doentes que receberam placebo (6,5%) e nos doentes que receberam alogliptina (6,7%) além de cuidados-padrão.

Num ensaio clínico da alogliptina em monoterapia, a incidência de hipoglicemia foi semelhante à do placebo e inferior à do placebo noutro ensaio como adjuvante de uma sulfonilureia.

Foram observadas taxas mais elevadas de hipoglicemia com uma terapêutica tripla com uma tiazolidinediona e metformina e uma associação com insulina, conforme observado com outros inibidores da DPP-4.

Os doentes (idade ≥65 anos) com diabetes mellitus tipo 2 são considerados mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia do que os doentes com idade <65 anos. Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi semelhante nos doentes com idade ≥65 anos tratados com 25 mg de alogliptina (3,8%) e nos doentes com idade <65 anos (3,6%).

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vipdomet em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os resultados dos estudos de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que os comprimidos revestidos por película de Vipdomet são bioequivalentes às doses correspondentes de alogliptina e metformina coadministradas em comprimidos separados.

A coadministração de 100 mg de alogliptina uma vez ao dia e 1.000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, durante 6 dias, em indivíduos saudáveis não teve quaisquer efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da alogliptina ou da metformina.

A administração de Vipdomet com alimentos não resultou em qualquer alteração na exposição total (AUC) à alogliptina ou metformina. No entanto, as médias das concentrações plasmáticas máximas da alogliptina e da metformina diminuíram em 13% e 28%, respetivamente, quando Vipdomet foi administrado com alimentos. Não houve qualquer alteração no tempo até à concentração plasmática máxima (T_{max}) da alogliptina, mas houve uma T_{max} retardada da metformina em 1,5 horas. Estas alterações não parecem ser clinicamente importantes (ver abaixo).

Vipdomet deve ser tomado duas vezes ao dia por causa da farmacocinética da metformina. Também deve ser tomado às refeições para reduzir os efeitos indesejáveis gastrointestinais associados à metformina (ver secção 4.2).

A farmacocinética de Vipdomet em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

A próxima secção destaca as propriedades farmacocinéticas dos componentes individuais de Vipdomet (alogliptina/metformina) como notificado nos respetivos Resumos das Características do Medicamento.

<u>Alogliptina</u>

A farmacocinética da alogliptina demonstrou ser semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da alogliptina é aproximadamente 100%.

A administração com uma refeição com elevado teor de gordura não resultou em qualquer alteração na exposição total e máxima à alogliptina. Por conseguinte, a alogliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Após administração de doses orais únicas até 800 mg em indivíduos saudáveis, a alogliptina foi absorvida rapidamente com concentrações plasmáticas máximas a ocorrer 1 a 2 horas (T_{max} mediana) após a administração.

Não foi observada qualquer acumulação clinicamente relevante após administração múltipla quer em indivíduos saudáveis quer em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

A exposição total e máxima à alogliptina aumentou proporcionalmente com doses únicas de 6,25 mg até 100 mg de alogliptina (cobrindo o intervalo posológico terapêutico). O coeficiente de variação interindividual da AUC da alogliptina foi baixo (17%).

Distribuição

Após uma dose intravenosa única de 12,5 mg de alogliptina em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição durante a fase terminal foi 417 litros, o que indica que o fármaco foi bem distribuído nos tecidos.

A alogliptina liga-se em 20-30% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A alogliptina não sofre metabolismo extenso; 60-70% da dose é excretada como fármaco inalterado na urina.

Foram detetados dois metabolitos menores após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C]: alogliptina N-desmetilada, M-I (<1% do composto de origem), e alogliptina N-acetilada, M-II (<6% do composto de origem). O M-I é um metabolito ativo e é um inibidor altamente seletivo da DPP-4 semelhante à alogliptina; o M-II não apresenta qualquer atividade inibidora em relação à DPP-4 ou a outras enzimas relacionadas com a DPP. Os dados *in vitro* indicam que os CYP2D6 e CYP3A4 contribuem para o metabolismo limitado da alogliptina.

Estudos *in vitro* indicam que a alogliptina não induz os CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9e não inibe os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em concentrações obtidas com a dose diária total recomendada de 25 mg de alogliptina. Estudos *in vitro* demonstraram que a alogliptina é um indutor ligeiro de CYP3A4, mas a alogliptina não demonstrou induzir o CYP3A4 em estudos *in vivo*.

Em estudos *in vitro*, a alogliptina não foi um inibidor dos seguintes transportadores renais: OAT1, OAT3 e OCT2.

A alogliptina existe predominantemente como enantiómero-(R) (>99%) e sofre pouca ou nenhuma conversão quiral *in vivo* para o enantiómero-(S). O enantiómero-(S) não é detetável a doses terapêuticas.

Eliminação

A alogliptina foi eliminada com uma semivida ($T_{1/2}$) terminal média de aproximadamente 21 horas.

Após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C], 76% da radioatividade total foi eliminada na urina e 13% foi recuperada nas fezes.

A depuração renal média da alogliptina (170 ml/min) foi maior que a taxa média de filtração glomerular estimada (aproximadamente 120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa.

Dependência temporal

A exposição total ($AUC_{(0\text{-inf})}$) à alogliptina após administração de uma dose única foi semelhante à exposição durante o intervalo de uma dose ($AUC_{(0\text{-}24)}$) após 6 dias de uma administração única diária. Isto indica a não-dependência temporal na cinética da alogliptina após administração múltipla.

Populações especiais

Compromisso renal
Uma dose única de 50 mg de alogliptina foi administrada a 4 grupos de doentes com diversos níveis de compromisso renal [depuração da creatinina (CrCL) utilizando a fórmula de *Cockcroft-Gault*]: ligeiro (CrCl >50 a ≤80 ml/min), moderado (CrCl ≥30 a ≤50 ml/min), grave (CrCl <30 ml/min) e doença renal em fase terminal sujeita a hemodiálise.

Foi observado um aumento aproximado de 1,7 vezes na AUC da alogliptina nos doentes com compromisso renal ligeiro. No entanto, como a distribuição dos valores da AUC da alogliptina nestes doentes situou-se no mesmo intervalo que nos indivíduos de controlo, não é necessário qualquer ajuste posológico da alogliptina para os doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 4.2).

Nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal em hemodiálise, observou-se um aumento na exposição sistémica à alogliptina de aproximadamente 2 e 4 vezes, respetivamente. (Os doentes com doença renal em fase terminal foram sujeitos a hemodiálise imediatamente após a administração da alogliptina. Com base nas concentrações médias de dialisado, aproximadamente 7% do fármaco foi removido durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, para manter as exposições sistémicas à alogliptina semelhantes às observadas nos doentes com função renal normal, devem ser utilizadas doses inferiores de alogliptina em doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise (ver acima e secção 4.2).

Compromisso hepático
A exposição total a alogliptina foi aproximadamente 10% inferior e a exposição máxima foi aproximadamente 8% inferior nos doentes com compromisso hepático moderado, comparativamente aos indivíduos de controlo. A magnitude destas reduções não foi considerada clinicamente relevante. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico da alogliptina nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (de 5 a 9 na escala de *Child-Pugh*). A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*).

Idade, género, raça, peso corporal
A idade (65-81 anos), o género, a raça (caucasiana, negra e asiática) e o peso corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da alogliptina. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

População pediátrica
A farmacocinética da alogliptina em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.2 e acima).

Metformina

Absorção

Após uma dose oral de metformina, a concentração plasmática máxima (C_{max}) é atingida em 2,5 horas (T_{max}), aproximadamente. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção de cloridrato de metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina seja não linear.

Nas doses e esquemas posológicos recomendados de metformina, as concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio são atingidas em 24 a 48 horas e são geralmente inferiores a 1 micrograma/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) não excederam os 4 microgramas/ml, mesmo com as doses mais elevadas.

A ingestão de alimentos atrasa ligeiramente e reduz a extensão da absorção de metformina. Após administração oral de um comprimido de 850 mg de cloridrato de metformina, a concentração plasmática máxima foi 40% menor, a AUC diminuiu em 25% e o tempo até à concentração plasmática máxima (T_{max}) foi prolongado em 35 minutos. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é desprezável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. A concentração sanguínea máxima é inferior à concentração plasmática máxima e ocorre aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam provavelmente um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio (V_d) situou-se entre 63-276 litros.

Biotransformação

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de, aproximadamente, 6,5 horas.

Quando a função renal está comprometida, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e, assim, a semivida de eliminação é prolongada, o que leva a níveis mais elevados de metformina no plasma.

Vipdomet

Populações especiais

Compromisso renal
Devido ao componente metformina, Vipdomet não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Vipdomet não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O tratamento concomitante com alogliptina e metformina não produziu novas toxicidades e não foram observados quaisquer efeitos na toxicocinética de qualquer uma das substâncias.

Nos ratos, não ocorreram quaisquer alterações fetais relacionadas com o tratamento, após administração concomitante, em margens de exposição de aproximadamente 28 a 29 vezes para a alogliptina e 2 a 2,5 vezes para a metformina, com a dose máxima recomendada para o ser humano de 25 mg/dia e 2.000 mg/dia, respetivamente. A associação revelou potencial teratogénico em reduzidos números de fetos (microftalmia, diminuição da protuberância ocular e fenda palatina) com doses mais elevadas de metformina (margens de exposição de aproximadamente 20 vezes e 5 a 6 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano da alogliptina e da metformina, respetivamente.

Os dados seguintes são resultados de estudos realizados individualmente com alogliptina ou metformina.

<u>Alogliptina</u>

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicologia.

O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) nos estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em ratos e cães, com duração até 26 e 39 semanas, respetivamente, produziu margens de exposição que foram aproximadamente 147 e 227 vezes maiores, respetivamente, que a exposição no ser humano com a dose diária total recomendada de 25 mg de alogliptina.

A alogliptina não foi genotóxica numa bateria padrão de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

A alogliptina não foi carcinogénica em estudos de carcinogenicidade de 2 anos, realizados em ratos e ratinhos. Foi observada hiperplasia das células de transição mínima a ligeira na bexiga de ratos do sexo masculino, na dose mais baixa utilizada (27 vezes a exposição humana) sem que se estabelecesse um NOEL (nível de efeitos não observados) definido.

Não foram observados quaisquer efeitos adversos da alogliptina na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário precoce nos ratos até uma exposição sistémica muito acima da exposição humana na dose recomendada. Apesar de a fertilidade não ter sido afetada, foi observado um aumento estatístico ligeiro no número de espermatozóides anómalos nos machos, numa exposição muito acima da exposição humana na dose recomendada.

Ocorreu transferência de alogliptina através da placenta nos ratos.

A alogliptina não foi teratogénica nos ratos ou nos coelhos com uma exposição sistémica no NOAEL muito acima da exposição humana na dose recomendada. As doses mais elevadas de alogliptina não foram teratogénicas, mas resultaram em toxicidade materna e estiveram associadas a atraso e/ou falta de ossificação dos ossos e a redução do peso corporal dos fetos.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos, as exposições muito acima da exposição humana na dose recomendada não prejudicaram o embrião em desenvolvimento nem afetaram o crescimento e desenvolvimento da cria. As doses mais elevadas de alogliptina reduziram o peso corporal da cria e causaram alguns efeitos no desenvolvimento, considerados secundários ao baixo peso corporal.

Os estudos realizados em ratos lactantes indicam que a alogliptina é excretada no leite.

Não foram observados quaisquer efeitos relacionados com a alogliptina nos ratos jovens após administração de doses repetidas durante 4 e 8 semanas.

Metformina

Os dados pré-clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Povidona
Crospovidona
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloreto de polivinil (PVC) com película de alumínio destacável. Apresentações de 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196 (2x98 embalagem múltipla) ou 200 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/843/001-026

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (COM BLUEBOX)
(EXCLUINDO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película
196 comprimidos revestidos por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/843/001 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/002 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/003 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/004 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/005 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/006 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/007 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/008 112 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/009 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/010 180 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/011 196 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/012 200 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR INTERMÉDIA (SEM BLUEBOX)
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (2X98 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

98 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada uma contendo 98 comprimidos revestidos por película
As embalagens individuais não podem ser vendidas separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/843/025 2x98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO EXTERIOR (COM BLUEBOX)
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (2X98 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada uma contendo 98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/843/025 196 (2x98) comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos

alogliptina/cloridrato de metformina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (COM BLUEBOX)
(EXCLUINDO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película
196 comprimidos revestidos por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/843/013 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/014 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/015 20 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/016 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/017 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/018 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/019 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/020 112 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/021 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/022 180 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/023 196 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/843/024 200 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR INTERMÉDIA (SEM BLUEBOX)
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (2X98 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

98 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada uma contendo 98 comprimidos revestidos por película
As embalagens individuais não podem ser vendidas separadamente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/843/026 2x98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO EXTERIOR (COM BLUEBOX)
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (2X98 COMPRIMIDOS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada uma contendo 98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/843/026 196 (2x98) comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla)

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos

alogliptina/cloridrato de metformina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película
Alogliptina/Cloridrato de metformina

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vipdomet e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vipdomet
3. Como tomar Vipdomet
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vipdomet
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vipdomet e para que é utilizado

O que é Vipdomet
Vipdomet contém dois medicamentos diferentes chamados alogliptina e metformina num comprimido:

- a alogliptina pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4). A alogliptina atua ao aumentar os níveis de insulina no corpo depois de uma refeição e ao reduzir a quantidade de açúcar no organismo.
- a metformina pertence a um grupo de medicamentos chamados biguanidas que também ajudam a baixar o açúcar no sangue ao reduzir a quantidade de açúcar produzido no fígado e ao ajudar a insulina a atuar mais eficazmente.

Ambos os grupos de medicamentos são “antidiabéticos orais”.

Para que é utilizado Vipdomet
Vipdomet é utilizado para baixar os níveis de glicemia (açúcar no sangue) nos adultos com diabetes tipo 2. A diabetes tipo 2 também é denominada por diabetes mellitus não insulino-dependente ou DMNID.

Vipdomet é tomado quando o açúcar no sangue não consegue ser controlado adequadamente pela dieta, exercício físico ou outro medicamento antidiabético oral, como a metformina isolada, a insulina isolada ou a metformina e a pioglitazona tomadas em conjunto.

Se já estiver a tomar alogliptina e metformina em comprimidos separados, Vipdomet pode substituí-los num único comprimido.

É importante que continue a seguir os conselhos sobre dieta e exercício físico que o seu enfermeiro ou médico lhe deu.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vipdomet

NÃO tome Vipdomet:

- se tem alergia à alogliptina, à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se teve alguma reação alérgica grave a qualquer outro medicamento semelhante que tome para controlar o nível de açúcar no sangue. Os sintomas de uma reação alérgica grave podem incluir: erupção na pele, manchas vermelhas salientes na pele (urticária), inchaço do rosto, lábios, língua e garganta que pode causar dificuldade em respirar ou engolir
- se tem função renal gravemente reduzida
- se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vómitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver "Risco de acidose láctica" abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas "corpos cetónicos" se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar
- se tem uma infeção grave ou está gravemente desidratado (perdeu muita água que estava no seu corpo)
- se teve recentemente um ataque cardíaco ou problemas circulatórios graves, incluindo choque.
- se tem dificuldades respiratórias graves
- se tem uma doença de fígado
- se bebe demasiado álcool (quer seja todos os dias ou em grandes quantidades ocasionalmente).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vipdomet:

- se tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina).
- se está a tomar Vipdomet com insulina ou uma tiazolidinediona. O seu médico poderá querer reduzir a sua dose de insulina ou tiazolidinediona aquando da toma com Vipdomet, de modo a evitar um nível demasiado baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia).
- se está a tomar outro medicamento para a diabetes que contém uma "sulfonilureia", não deve tomar Vipdomet.
- se teve reações alérgicas a quaisquer outros medicamentos que toma para controlar a quantidade de açúcar no sangue. Os sintomas podem incluir comichão generalizada e sensação de calor, afetando especialmente a cabeça (couro cabeludo), a boca, a garganta, as palmas das mãos e plantas dos pés (síndrome de Stevens-Johnson).
- Se tem ou tiver tido uma doença do pâncreas

Risco de acidose láctica

Vipdomet pode causar um efeito secundário muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração).
Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Vipdomet durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação (grande perda de líquidos), tal como vómitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Vipdomet e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vómitos

- dor de barriga (dor abdominal)
- cãibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Vipdomet durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Vipdomet.

Durante o tratamento com Vipdomet, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

Crianças e adolescentes
Vipdomet não é recomendado a crianças e adolescentes idade inferior a 18 anos devido à inexistência de dados nestes doentes.

Outros medicamentos e Vipdomet
Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Vipdomet antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Vipdomet.
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Vipdomet. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- hidrocortisona e prednisolona (corticosteróides) utilizadas para tratar doenças que envolvem inflamações como asma e artrite
- cimetidina, utilizada para tratar problemas de estômago
- broncodilatores (agonistas beta-2), utilizados para tratar a asma
- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II)
- medicamentos contendo álcool

Vipdomet com álcool
Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Vipdomet, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver a secção “Advertências e precauções”).

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não deve utilizar Vipdomet se estiver grávida.

Vipdomet não é recomendado durante a amamentação, uma vez que a metformina passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Desconhece-se se Vipdomet afeta a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tomar Vipdomet em associação com medicamentos denominados pioglitazona ou insulina pode causar níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Vipdomet

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico dir-lhe-á exatamente quanto Vipdomet precisa de tomar. A quantidade de Vipdomet variará consoante a sua doença e as doses que já está a tomar da metformina isolada, da metformina em associação com a pioglitazona, insulina e/ou comprimidos individuais de alogliptina e metformina.

A dose recomendada é um comprimido, duas vezes ao dia. Se tiver função renal diminuída, o seu médico poderá prescrever uma dose mais baixa, que pode ter de ser administrada sob a forma de comprimidos separados de alogliptina e metformina.

Engula o(s) seu(s) comprimido(s) inteiro(s) com água. Deve tomar este medicamento com alimentos para reduzir as hipóteses de ter problemas de estômago.

Se tomar mais Vipdomet do que deveria
Se tomar mais comprimidos do que deveria, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, contacte ou dirija-se imediatamente à Urgência mais próxima. Leve este folheto ou alguns comprimidos consigo para que o médico saiba exatamente o que foi tomado.

Caso se tenha esquecido de tomar Vipdomet
Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Vipdomet
Não pare de tomar Vipdomet sem antes consultar o seu médico. Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir quando para de tomar Vipdomet.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

PARE de tomar Vipdomet e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo imediatamente se sentir algum sintomas dos seguintes **efeitos secundários graves:**

Muito raros (afetam menos de 1 em 10.000 pessoas):
- **Acidose láctica** (uma acumulação de ácido láctico no sangue) é um efeito secundário muito grave que pode levar ao estado de coma. Para sintomas, ver a secção “Avisos e precauções”.

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):
- **Uma reação alérgica.** Os sintomas podem incluir: uma erupção cutânea, urticária, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, do rosto, da garganta e da língua, e sensação de desmaio.
- **Uma reação alérgica grave:** lesões de pele ou manchas na sua pele, que podem evoluir para uma ferida rodeada por anéis pálidos ou vermelhos, formação de bolhas e/ou descamação da pele possivelmente com sintomas como comichão, febre, mal-estar geral, dores nas articulações, problemas de visão, ardor, dor ou comichão nos olhos e feridas na boca (Síndrome de Stevens-Johnson e Eritema multiforme).
- **Dor intensa e persistente** no abdomen (região do estômago), que pode estender-se para as costas, assim como originar náuseas e vómitos, uma vez que pode ser sinal de um pâncreas inflamado (pancreatite).

Também deve **falar com o seu médico** se sentir os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- Dor de estômago
- Diarreia
- Perda de Apetite
- Mal-estar
- Indisposição

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- **Sintomas de baixo nível de açúcar no sangue** (hipoglicemia) podem ocorrer quando Vipdomet é tomado em associação com insulina ou sulfonilureias (por exemplo, glipizida, tolbutamida, glibenclamida). ***Os sintomas podem incluir:*** tremores, suores, ansiedade, visão turva, formigueiro nos lábios, palidez, alterações de humor ou sentir-se confuso. O seu açúcar no sangue pode descer abaixo do nível normal, mas pode subir novamente com a ingestão de açúcar. É recomendado que ande sempre com pacotinhos de açúcar, rebuçados, bolachas ou sumo de fruta açucarado.
- Sintomas idênticos aos de uma constipação, como dor de garganta, nariz entupido ou com corrimento, cansaço, febre, arrepios, tosse seca
- Erupção na pele
- Comichão na pele com ou sem urticária
- Dor de cabeça
- Indigestão, azia
- Vómitos e/ou diarreia

Muito raros
- Níveis reduzidos de vitamina B12 ou anemia, os sintomas incluem cansaço, letargia, sensação de desmaio, falta de ar
- Problemas de fígado (hepatite).

Desconhecido
- Problemas de fígado, tais como náuseas ou vómitos, dor de estômago, cansaço invulgar ou inexplicável, perda de apetite, urina escura ou amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vipdomet

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vipdomet

- As **substâncias ativas** são alogliptina e cloridrato de metformina.

Cada comprimido revestido por película de 12,5 mg/850 mg contém benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina e 850 mg de cloridrato de metformina.
Cada comprimido revestido por película de 12,5 mg/1.000 mg contém benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

- Os **outros componentes** são manitol, celulose microcristalina, povidona, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, talco, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Vipdomet e conteúdo da embalagem

- Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película contém comprimidos revestidos por película amarelos claro, oblongos (21,0 mm de comprimento e 10,1 mm de largura, aproximadamente) e biconvexos com as gravações “12.5/850” numa das faces e “322M” na outra.
- Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos revestidos por película contém comprimidos revestidos por película amarelos pálido, oblongos (21,0 mm de comprimento e 10,1 mm de largura, aproximadamente) e biconvexos com as gravações “12.5/1000” numa das faces e “322M” na outra.

Vipdomet está disponível em embalagens comblisters contendo com 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 196 (2x98 embalagem múltipla) ou 200 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

Fabricante
Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva
“Takeda” UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel: +45 46 77 11 11

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Tel: +30 210 6387800gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France
Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος
Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Malta
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges m.b.H
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska
Takeda Polska Sp. z o.o
tel. +48 22 608 13 00

Portugal
Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland
Leiras Oy
Tel. +358 20 746 5000

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 6,25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película, rosa claros, ovais (aproximadamente 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura), biconvexos, com "TAK" e "ALG-6.25" impressos a cinzento numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vipidia está indicado para adultos a partir dos 18 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controlo glicémico em associação com outros medicamentos para baixar a glucose, incluindo a insulina, quando estes, juntamente com a dieta e o exercício físico, não asseguram um controlo glicémico adequado (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para consultar os dados disponíveis sobre as diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Vipidia está disponível nas dosagens de 25 mg, 12,5 mg e 6,25 mg comprimidos revestidos por película, para os diferentes regimes posológicos.

Adultos (idade ≥ 18 anos)
A dose recomendada de alogliptina é de um comprimido de 25 mg, uma vez ao dia, como terapêutica adjuvante à metformina, uma tiazolidinediona, uma sulfonilureia ou insulina ou em terapêutica tripla com metformina e uma tiazolidinediona ou insulina.

Quando a alogliptina é utilizada em associação com a metformina e/ou uma tiazolidinediona, a dose de metformina e/ou a tiazolidinediona devem ser mantidas, e Vipidia deve ser administrado concomitantemente.

Quando a alogliptina é utilizada em associação com uma sulfonilureia ou insulina, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior de sulfonilureia ou insulina, para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Devem ser tomadas precauções quando a alogliptina é utilizada em associação com metformina e com uma tiazolidinediona, uma vez que foi observado um risco aumentado de hipoglicemia com esta

terapêutica tripla (ver secção 4.4). Em caso de hipoglicemia, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior de tiazolidinediona ou metformina.

A segurança e eficácia da alogliptina, quando utilizada em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, não foram totalmente estabelecidas.

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)
Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade. No entanto, o regime posológico da alogliptina deve ser conservador nos doentes com idade avançada devido ao potencial para função renal diminuída nesta população.

Compromisso renal
Nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina > 50 a ≤ 80 ml/min), não é necessário qualquer ajuste de dose da alogliptina (ver secção 5.2).

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), deve ser administrada metade da dose recomendada de alogliptina (12,5 mg uma vez ao dia; ver secção 5.2).

Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que necessitem de diálise, deve ser administrado um quarto da dose recomendada de alogliptina (6,25 mg uma vez ao dia). A alogliptina pode ser administrada independentemente do horário da diálise. A experiência em doentes que requerem diálise renal é limitada. A alogliptina não foi estudada em doentes que estão a ser submetidos a diálise peritoneal (ver secções 4.4 e 5.2).

Recomenda-se uma avaliação adequada da função renal antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.4).

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (de 5 a 9 na escala de *Child-Pugh*). A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*) e, por conseguinte, não é recomendada a sua utilização nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Vipidia em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Vipidia deve ser tomado uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou história de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Vipidia não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética. Vipidia não é um substituto da insulina nos doentes insulino-dependentes.

Utilização com outros medicamentos antihiperglicémicos e hipoglicemia

Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com uma sulfonilureia, insulina ou terapêutica de associação com tiazolidinediona mais metformina, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior destes fármacos para reduzir o risco de hipoglicemia quando estes medicamentos são utilizados em associação com a alogliptina (ver secção 4.2).

Associações não estudadas

A alogliptina não foi estudada em associação com inibidores do cotransportador de sódio e glucose-2 (SGLT-2) ou análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) nem formalmente em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia.

Compromisso renal

Como há necessidade de ajuste posológico nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise, recomenda-se uma avaliação adequada da função renal antes do início da terapêutica com alogliptina e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).

A experiência em doentes que requerem diálise renal é limitada. A alogliptina não foi estudada em doentes que estão a ser submetidos a diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*) e, por conseguinte, não é recomendada a sua utilização nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Insuficiência cardíaca

Existe experiência limitada da utilização de alogliptina em ensaios clínicos em doentes com insuficiência cardíaca congestiva nas classes funcionais III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), portanto é recomendada precaução nestes doentes.

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson e eritema multiforme, com os inibidores da DPP-4, as quais foram notificadas espontaneamente para a alogliptina no período pós-comercialização. Nos estudos clínicos da alogliptina, foram notificadas reações anafiláticas com uma baixa incidência.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Numa análise combinada de dados de 13 estudos, as taxas globais de casos de pancreatite em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo foram 2, 1, 1 ou 0 acontecimentos por 1.000 doentes-ano, respetivamente. No estudo de resultados cardiovasculares, a taxa de notificações de pancreatite em doentes tratados com alogliptina ou placebo

foi de 3 ou 2 eventos por 1.000 doentes-ano, respetivamente. Foram notificadas espontaneamente reações adversas de pancreatite aguda no período pós-comercialização. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal intensa e persistente, que pode irradiar para as costas. Se houver suspeita de pancreatite, deve interromper-se o tratamento com Vipidia. Caso se confirme a pancreatite aguda, não se deve recomeçar o tratamento com Vipidia. Devem ser tomadas precauções em doentes com historial de pancreatite.

Efeitos hepáticos

Foram recebidas notificações de disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática, durante o período de pós-comercialização. Não foi estabelecida uma relação causal. Os doentes devem ser observados atentamente para a deteção de possíveis anomalias hepáticas. Devem ser efetuados imediatamente testes à função hepática em doentes com sintomas sugestivos de lesão hepática. Se for detetada uma anomalia e não for estabelecida uma etiologia alternativa, considerar a descontinuação do tratamento com alogliptina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a alogliptina

A alogliptina é principalmente excretada sob a forma inalterada na urina e o metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo (CYP) P450 é desprezável (ver secção 5.2). Por conseguinte, não são esperadas nem foram observadas interações com os inibidores do CYP.

Os resultados dos estudos de interação clínica também demonstraram que não há efeitos clinicamente relevantes do gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8/9), fluconazol (um inibidor do CYP2C9), cetoconazol (um inibidor do CYP3A4), ciclosporina (um inibidor da glicoproteína-P), voglibose (um inibidor da alfa-glucosidase), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona ou atorvastatina na farmacocinética da alogliptina.

Efeitos da alogliptina sobre outros medicamentos

Estudos *in vitro* sugerem que a alogliptina não inibe nem induz as isoformas do CYP 450 em concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina (ver secção 5.2). Por conseguinte, não é esperada nem foi observada interação com substratos das isoformas do CYP 450. Em estudos *in vitro,* constatou-se que a alogliptina não é um substrato nem um inibidor dos principais transportadores associados à disposição do fármaco no rim: transportador aniónico orgânico 1, transportador aniónico orgânico 3 ou transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). Além disso, os dados clínicos não sugerem interação com os inibidores ou substratos da glicoproteína-P.

Em estudos clínicos, a alogliptina não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da cafeína, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, um contracetivo oral (noretindrona e etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ou cimetidina, proporcionando assim provas *in vivo* de uma baixa tendência para causar interação com substratos do CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, da glicoproteína-P e do OCT2.

Em indivíduos saudáveis, a alogliptina não tem qualquer efeito no tempo da protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR) quando administrada concomitantemente com a varfarina.

Associação com outros medicamentos antidiabéticos

Os resultados dos estudos com metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibose (inibidor da alfa-glucosidase) e gliburida (sulfonilureia) não demonstraram quaisquer interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de alogliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de alogliptina durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a alogliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais mostraram excreção de alogliptina no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com alogliptina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com alogliptina para a mulher.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito da alogliptina na fertilidade dos seres humanos. Nos estudos em animais não foram observados quaisquer efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vipidia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia especialmente quando associado com uma sulfonilureia, insulina ou terapêutica de associação com tiazolidinediona mais metformina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A informação fornecida baseia-se num total de 9.405 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 3.750 doentes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, que participaram em estudos clínicos de dupla ocultação, controlado por placebo ou substância ativa, mais especificamente num de fase 2 ou em 12 de fase 3. Adicionalmente, foi realizado um estudo de resultados cardiovasculares com 5.380 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e um evento de síndrome coronário agudo recente, tendo sido distribuídos aleatoriamente 2.701 doentes à alogliptina e 2.679 doentes ao placebo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina no controlo glicémico e a sua segurança em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com a metformina ou uma tiazolidinediona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou uma sulfonilureia, ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).

Numa análise combinada dos dados obtidos a partir de 13 estudos, as incidências globais de acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e acontecimentos adversos que resultam em descontinuação da terapêutica foram comparáveis em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo.

A reação adversa mais frequente em doentes tratados com 25 mg de alogliptina foi cefaleia.

A segurança da alogliptina entre os idosos (idade ≥ 65 anos) e não idosos (idade < 65 anos) foi semelhante.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes (1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Nos ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3 com alogliptina em monoterapia e como terapêutica adjuvante de associação envolvendo 5.659 doentes, observaram-se as reações adversas abaixo listadas (Tabela 1).

Tabela 1: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Infeções e infestações	
Infeções no trato respiratório superior	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	
Dor abdominal	Frequentes
Doença de refluxo gastroesofágico	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Prurido	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes

Experiência pós comercialização

A tabela 2 apresenta as reações adversas adicionais que foram notificadas espontaneamente durante o período pós comercialização.

Tabela 2: Reações adversas da alogliptina notificadas espontaneamente no período pós comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	
Pancreatite aguda	Desconhecida
Afeções hepatobiliares	
Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Doenças esfoliativas de pele, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecida
Eritema multiforme	Desconhecida
Angioedema	Desconhecida
Urticária	Desconhecida

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.
Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

As doses mais elevadas de alogliptina administradas nos ensaios clínicos foram doses únicas de 800 mg a indivíduos saudáveis e doses de 400 mg, administradas uma vez por dia, durante 14 dias, a doentes com diabetes mellitus tipo 2 (equivalente a 32 e 16 vezes a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina, respetivamente).

Tratamento

Em caso de sobredosagem, devem aplicar-se as medidas de suporte adequadas, de acordo com o estado clínico do doente.

São removidas quantidades mínimas de alogliptina através de hemodiálise (aproximadamente 7% da substância foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, a hemodiálise representa um benefício clínico pequeno em caso de sobredosagem. Desconhece-se se a alogliptina é removível por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes; inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

Código ATC: A10BH04.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A alogliptina é um inibidor potente e altamente seletivo da DPP-4 ,>10.000 vezes mais seletiva para a DPP-4 do que para outras enzimas relacionadas, incluindo a DPP-8 e DPP-9. A DPP-4 é a principal enzima envolvida na degradação rápida das hormonas incretinas, peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) e GIP (polipeptídeo insulinotrópico dependente da glucose), que são libertados pelo intestino e cujos níveis aumentam em resposta a uma refeição. O GLP-1 e o GIP aumentam a biossíntese da insulina e a secreção das células beta pancreáticas, sendo que o GLP-1 também inibe a secreção de glucagom e a produção hepática de glucose. Por conseguinte, a alogliptina melhora o controlo glicémico através de um mecanismo dependente da glucose, pelo que a libertação de insulina é potenciada e os níveis de glucagom são suprimidos quando os níveis de glucose estão altos.

Eficácia clínica

A alogliptina foi estudada em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com a metformina ou uma tiazolidinediona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou uma sulfonilureia, ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).

A administração de 25 mg de alogliptina em doentes com diabetes mellitus tipo 2 produziu inibição máxima da DPP-4 em 1 a 2 horas e excedeu 93% desta, tanto depois de uma dose única de 25 mg, como depois de 14 dias de tomas únicas diárias. A inibição da DPP-4 permaneceu acima dos 81% às 24 horas, após 14 dias de tratamento. Depois de ter sido obtida a média das concentrações de glucose às 4 horas pós-prandiais, e englobando o pequeno-almoço, o almoço e o jantar, 14 dias de tratamento com 25 mg de alogliptina resultaram numa redução média corrigida por placebo face ao valor basal de -35,2 mg/dl.

Uma dose de 25 mg de alogliptina, tanto em monoterapia como em associação com 30 mg de pioglitazona, demonstrou reduções significativas na glucose e no glucagom pós-prandiaisenquanto aumentou significativamente os níveis de GLP-1 ativo pós-prandial na Semana 16, comparativamente ao placebo (p<0,05). Além disso, 25 mg de alogliptina em monoterapia e em associação com 30 mg de pioglitazona produziu reduções estatisticamente significativas (p<0,001) nos triglicéridos totais na Semana 16, medido pela alteração de aumento pós-prandial da $AUC_{(0-8)}$ desde o início do estudo, comparativamente ao placebo.

Um total de 14.779 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 6.448 doentes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, participou num estudo clínico de fase 2 ou em 13 estudos clínicos de fase 3, de dupla ocultação, controlado por placebo ou substância ativa (incluindo o estudo de resultados cardiovasculares), para avaliar os efeitos da alogliptina no controlo glicémico e a sua segurança. Nestes estudos, 2.257 doentes tratados com alogliptina tinham idade ≥ 65 anos e 386 doentes tratados com alogliptina tinham idade ≥ 75 anos. Os estudos incluíram 5.744 doentes com compromisso renal ligeiro, 1.290 doentes com compromisso renal moderado e 82 doentes com compromisso renal grave/doença renal em fase terminal tratados com alogliptina.

De um modo geral, o tratamento com a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina administrada em monoterapia e como terapêutica de associação inicial ou adjuvante, melhorou o controlo glicémico. Isto foi determinado por reduções estatisticamente significativas e clinicamente relevantes na hemoglobina glicosilada (HbA1c) e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo desde o início ao fim do estudo. As reduções na HbA1c foram semelhantes nos diferentes subgrupos, incluindo compromisso renal, idade, género e índice de massa corporal, enquanto as diferenças entre as raças (p. ex., caucasiana e não-caucasiana) foram pequenas. Foram observadas também reduções clinicamente significativas na HbA1c, com 25 mg de alogliptina, comparativamente ao controlo, independentemente do tratamento de base no início do estudo. Uma HbA1c basal mais elevada esteve associada a uma maior redução na HbA1c. Geralmente, os efeitos da alogliptina no peso corporal e nos lípidos foram neutros.

Alogliptina em monoterapia
O tratamento com 25 mg de alogliptina, administrada uma vez por dia, resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo por placebo na Semana 26 (Tabela 3).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da metformina
A adição de 25 mg de alogliptina uma vez por dia à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.847 mg) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (44,4%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (18,3%) na Semana 26 (p<0,001).

A adição de alogliptina 25 mg, uma vez por dia, à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.835 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c na Semana 52 e na Semana 104. Na semana 52, a redução de HbA1c pela alogliptina 25 mg mais metformina (-0,76%, Tabela 4) foi semelhante à produzida pela glipizida (dose média = 5,2 mg) mais terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.824 mg; -0,73%). Na semana 104, a redução de HbA1c pela alogliptina 25 mg mais metformina (-0,72%; Tabela 4) foi superior à produzida pela glipizida mais metformina (-0,59%). Na semana 52, a alteração média, desde o início do estudo, nos níveis plasmáticos de glucose em jejum para a alogliptina 25 mg e metformina foi significativamente maior do que a da glipizida e metformina (p<0,001). Na Semana 104, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum para a alogliptina 25 mg e metformina foi de -3,2 mg/dl relativamente a 5,4 mg/dl para a gliptizida e metformina. Mais doentes que receberam alogliptina 25 mg e metformina (48,5%) atingiram o objetivo dos níveis de HbA1c de ≤ 7,0% em comparação com os que receberam gliptizida e metformina (42,8%) (p=0,004).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma sulfonilureia
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com gliburida (dose média = 12,2 mg) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). A alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26 para a dose de 25 mg de alogliptina revelou uma redução de 8,4 mg/dl, comparativamente a um aumento de 2,2 mg/dl com o placebo. Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (34,8%) atingiram os níveis alvo de HbA1c ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (18,2%) na Semana 26 (p=0,002).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com pioglitazona (dose média = 35,0 mg, com ou sem metformina ou uma sulfonilureia) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Foram também observadas reduções clinicamente significativas da HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina ou uma sulfonilureia. Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (49,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (34,0%) na Semana 26 (p=0,004).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona com metformina
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com 30 mg de pioglitazona e cloridrato de metformina (dose média = 1.867,9 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c, na Semana 52, que foram, simultaneamente não inferiores, e estatisticamente superiores às produzidas pela terapêutica com 45 mg de pioglitazona e cloridrato de metformina (dose média = 1.847,6 mg; Tabela 4). As reduções significativas na HbA1c, observadas com 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina, foram consistentes durante todo o período de tratamento de 52 semanas, comparativamente a 45 mg de pioglitazona e metformina (p<0,001 em todos os pontos temporais). Além disso, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 52 para a dose de 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina foi significativamente superior à de 45 mg de pioglitazona e metformina (p<0,001). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina (33,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam 45 mg de pioglitazona e metformina (21,3%) na Semana 52 (p<0,001).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da insulina (com ou sem metformina)
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com insulina (dose média = 56,5 UI, com ou sem metformina) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Foram também observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina. Mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (7,8%) atingiram os níveis alvo de HbA1c ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (0,8%) na Semana 26.

Tabela 3: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina na Semana 26 num estudo controlado por placebo (FAS, LOCF)			
Estudo	**HbA1c basal média (%) (DP)**	**Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)† (EP)**	**Alteração corrigida para o placebo desde o início do estudo na HbA1c (%)† (IC bilateral a 95%)**
Estudo controlado por placebo em monoterapia			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
Estudos controlados por placebo como terapêutica adjuvante de associação			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma sulfonilureia (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona ± metformina ou uma sulfunilureia (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)

FAS = análise de todo o conjunto
LOCF = última observação realizada
† Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais
* p<0,001 comparado com placebo ou placebo+tratamento de associação

Tabela 4: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina num estudo controlado por substância ativa (PPS, LOCF)			
Estudo	**HbA1c basal média (%) (DP)**	**Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)† (EP)**	**Alteração corrigida para o tratamento desde o início do estudo na HbA1c (%)† (IC unilateral)**
Estudos com terapêutica adjuvante de associação			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina *versus* uma sulfonilureia + metformina			
Alteração na Semana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito, 0,059)
Alteração na Semana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito; -0,006)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona + metformina *versus* uma tiazolidinediona titulada + metformina			
Alteração na Semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito; -0,35)
Alteração na Semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito; -0,28)

PPS = conjunto segundo o protocolo
LOCF = última observação realizada
* Não inferioridade e superioridade estatisticamente demonstradas
† Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais

Doentes com compromisso renal
A eficácia e segurança das doses recomendadas de alogliptina foram investigadas separadamente num subgrupo de doentes com diabetes mellitus tipo 2 e compromisso renal grave/ doença renal em fase terminal, num estudo controlado por placebo (59 doentes com alogliptina e 56 doentes com placebo durante 6 meses) tendo sido consideradas como sendo consistentes com o perfil obtido nos doentes com função renal normal.

Idosos (idade ≥ 65 anos)
A eficácia da alogliptina nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 e idade ≥ 65 anos durante uma análise combinada de cinco estudos controlados por placebo de 26 semanas foi consistente com a eficácia observada nos doentes com idade < 65 anos.

Além disso, o tratamento com 25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c na Semana 52, que foram semelhantes às produzidas por glipizida (dose média = 5,4 mg). De uma forma importante, apesar de a alogliptina e glipizida registarem alterações semelhantes de HbA1c e níveis plasmáticos de glucose em jejum desde o início do estudo, os episódios de hipoglicemia foram consideravelmente menos frequentes nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina (5,4%), comparativamente com os que receberam glipizida (26,0%).

Segurança clínica

Segurança cardiovascular
Numa análise combinada dos dados de 13 estudos, as incidências globais de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal foram comparáveis nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo.

Além disso, foi realizado um estudo de segurança, prospetivo e aleatorizado, de resultados cardiovasculares, que contou com a participação de 5.380 doentes com elevado risco cardiovascular subjacente, para examinar o efeito da alogliptina comparativamente ao placebo (quando adicionada de acordo com o padrão de cuidados) sobre eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE), incluindo o tempo até à primeira ocorrência de qualquer evento no composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal em doentes com um evento coronário agudo recente (15 a 90 dias). No início do estudo, a idade média dos doentes era de 61 anos, a duração média da diabetes era de 9,2 anos e a média de HbA1c era de 8,0%.

O estudo demonstrou que a alogliptina não fez aumentar o risco de desenvolver MACE relativamente ao placebo [Razão de risco: 0,96; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,16]. No grupo da alogliptina, 11,3% dos doentes sofreram um MACE relativamente a 11,8% dos doentes no grupo do placebo.

Tabela 5. Notificações de MACE em estudo de resultados cardiovasculares		
	Número de doentes (%)	
	Alogliptina 25 mg	**Placebo**
	N=2.701	N=2.679
Parâmetro de avaliação secundário de composto principal [Primeiro evento de morte CV, EM não fatal e AVC não fatal]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Morte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Enfarte do miocárdio não fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
AVC não fatal	29 (1,1)	32 (1,2)
*No geral participaram 153 indivíduos (5,7%) no grupo da alogliptina e 173 indivíduos (6,5%) no grupo do placebo que morreram (mortalidade por todo o tipo de causas)		

Houve 703 doentes que registaram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário composto MACE (primeiro evento de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal e revascularização urgente devido a situação instável de angina de peito). No grupo da alogliptina, 12,7% (344 indivíduos) sofreram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário MACE relativamente a 13,4% (359 indivíduos) no grupo do placebo [Razão de risco = 0,95; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,14].

Hipoglicemia
Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi inferior nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina do que nos doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% e 6,2%, respetivamente). A maioria destes episódios foi de intensidade ligeira a moderada. A incidência global de episódios de hipoglicemia grave foi comparável nos doentes tratados com 25 mg ou 12,5 mg de alogliptina e menor que a incidência nos doentes tratados com controlo ativo ou placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% e 0,4%, respetivamente). No estudo prospetivo aleatorizado e controlado de resultados cardiovasculares, os eventos de hipoglicemia referidos pelo investigador foram semelhantes em doentes que receberam placebo (6,5%) e nos doentes que receberam alogliptina (6,7%) além de cuidados-padrão.

Num ensaio clínico da alogliptina em monoterapia, a incidência de hipoglicemia foi semelhante à do placebo e inferior à do placebo noutro ensaio como adjuvante de uma sulfonilureia.

Foram observadas taxas mais elevadas de hipoglicemia com uma terapêutica tripla com tiazolidinediona e metformina e em associação com insulina, conforme observado com outros inibidores da DPP-4.

Os doentes (idade ≥ 65 anos) com diabetes mellitus tipo 2 são considerados mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia do que os doentes com idade < 65 anos. Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi semelhante nos doentes com idade ≥ 65 anos tratados com 25 mg de alogliptina (3,8%) e nos doentes com idade < 65 anos (3,6%).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vipidia em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da alogliptina demonstrou ser semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da alogliptina é aproximadamente 100%.

A administração com uma refeição com elevado teor de gordura não resultou em qualquer alteração na exposição total e máxima à alogliptina. Por conseguinte, Vipidia pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após a administração de doses orais únicas até 800 mg em indivíduos saudáveis, a alogliptina foi absorvida rapidamente com concentrações plasmáticas máximas a ocorrer 1 a 2 horas (T_{max} mediana) após a administração.

Não foi observada qualquer acumulação clinicamente relevante após administração múltipla quer em indivíduos saudáveis quer em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

A exposição total e máxima à alogliptina aumentou proporcionalmente com doses únicas de 6,25 mg até 100 mg de alogliptina (cobrindo o intervalo posológico terapêutico). O coeficiente de variação interindividual da AUC da alogliptina foi baixo (17%).

Distribuição

Após uma dose intravenosa única de 12,5 mg de alogliptina em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição durante a fase terminal foi 417 litros, o que indica que o fármaco foi bem distribuído nos tecidos.

A alogliptina liga-se em 20-30% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A alogliptina não sofre metabolismo extenso; 60-70% da dose é excretada como fármaco inalterado na urina.

Foram detetados dois metabolitos menores após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C]: alogliptina N-desmetilada, M-I (<1% do composto de origem), e alogliptina N-acetilada, M-II (<6% do composto de origem). O M-I é um metabolito ativo e é um inibidor altamente seletivo da DPP-4 semelhante à alogliptina; o M-II não apresenta qualquer atividade inibidora em relação à DPP-4 ou a

outras enzimas relacionadas com a DPP. Os dados *in vitro* indicam que os CYP2D6 e CYP3A4 contribuem para o metabolismo limitado da alogliptina.

Estudos *in vitro* indicam que a alogliptina não induz os CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 e não inibe os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina. Estudos *in vitro* demonstraram que a alogliptina é um indutor ligeiro de CYP3A4, mas a alogliptina não demonstrou induzir o CYP3A4 em estudos *in vivo*.

Em estudos *in vitro*, a alogliptina não foi um inibidor dos seguintes transportadores renais: OAT1, OAT3 e OCT2.

A alogliptina existe predominantemente como enantiómero-(R) (>99%) e sofre pouca ou nenhuma conversão quiral *in vivo* para o enantiómero-(S). O enantiómero-(S) não é detetável a doses terapêuticas.

Eliminação

A alogliptina foi eliminada com uma semivida ($T_{1/2}$) terminal média de aproximadamente 21 horas.

Após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C], 76% da radioatividade total foi eliminada na urina e 13% foi recuperada nas fezes.

A depuração renal média da alogliptina (170 ml/min) foi maior que a taxa média de filtração glomerular estimada (aproximadamente 120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa.

Dependência temporal

A exposição total ($AUC_{(0\text{-inf})}$) à alogliptina após administração de uma dose única foi semelhante à exposição durante o intervalo de uma dose ($AUC_{(0\text{-}24)}$) após 6 dias de uma administração única diária. Isto indica não-dependência temporal na cinética da alogliptina após administração múltipla.

Populações especiais

Compromisso renal
Uma dose única de 50 mg de alogliptina foi administrada a 4 grupos de doentes com diversos níveis de compromisso renal (depuração da creatinina (CrCL) utilizando a fórmula de *Cockcroft-Gault*): ligeiro (CrCl >50 a ≤80 ml/min), moderado (CrCl ≥30 a ≤50 ml/min), grave (CrCl <30 ml/min) e doença renal em fase terminal sujeita a hemodiálise.

Foi observado um aumento aproximado de 1,7 vezes na AUC da alogliptina nos doentes com compromisso renal ligeiro. No entanto, como a distribuição dos valores da AUC da alogliptina nestes doentes situou-se no mesmo intervalo que nos indivíduos de controlo, não é necessário qualquer ajuste posológico para os doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 4.2).

Nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal em hemodiálise, observou-se um aumento na exposição sistémica à alogliptina de aproximadamente 2 e 4 vezes, respetivamente. (Os doentes com doença renal em fase terminal foram sujeitos a hemodiálise imediatamente após a administração da alogliptina. Com base nas concentrações médias do dialisado, aproximadamente 7% do fármaco foi removido durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, para manter as exposições sistémicas à alogliptina semelhantes às observadas nos doentes com função renal normal, devem ser utilizadas doses inferiores de alogliptina em doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
A exposição total a alogliptina foi aproximadamente 10% inferior e a exposição máxima foi aproximadamente 8% inferior nos doentes com compromisso hepático moderado, comparativamente a indivíduos de controlo. A magnitude destas reduções não foi considerada clinicamente relevante. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (de 5 a 9 na escala de *Child-Pugh*). A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*, ver secção 4.2).

Idade, género, raça, peso corporal
A idade (65-81 anos), o género, a raça (caucasiana, negra e asiática) e peso corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da alogliptina. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

População pediátrica
A farmacocinética da alogliptina em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicologia.

O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) nos estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em ratos e cães, até 26 e 39 semanas de duração, respetivamente, produziu margens de exposição que foram aproximadamente 147 e 227 vezes maiores, respetivamente, que a exposição no ser humano com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina.

A alogliptina não foi genotóxica numa bateria padrão de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo.*

A alogliptina não foi carcinogénica em estudos de carcinogenicidade de 2 anos, realizados em ratos e ratinhos. Foi observada hiperplasia das células de transição mínima a ligeira na bexiga de ratos do sexo masculino, na dose mais baixa utilizada (27 vezes a exposição humana) sem que se estabelecesse um NOEL (nível de efeitos não observados) definido.

Não foram observados quaisquer efeitos adversos da alogliptina na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário precoce nos ratos até uma exposição sistémica muito acima da exposição humana na dose recomendada. Apesar de a fertilidade não ter sido afetada, foi observado um aumento estatístico ligeiro no número de espermatozoides anómalos nos machos, numa exposição muito acima da exposição humana na dose recomendada.

Ocorreu transferência de alogliptina através da placenta nos ratos.

A alogliptina não foi teratogénica nos ratos ou nos coelhos com uma exposição sistémica no NOAEL muito acima da exposição humana na dose recomendada. As doses mais elevadas de alogliptina não foram teratogénicas, mas resultaram em toxicidade materna e estiveram associadas a atraso e/ou falta de ossificação dos ossos e a redução do peso corporal dos fetos.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos, as exposições muito acima da exposição humana na dose recomendada não prejudicaram o embrião em desenvolvimento nem afetaram o crescimento e desenvolvimento da cria. As doses mais elevadas de alogliptina reduziram o peso corporal da cria e causaram alguns efeitos no desenvolvimento, considerados secundários ao baixo peso corporal.

Os estudos realizados em ratos lactantes indicam que a alogliptina é excretada no leite.

Não foram observados quaisquer efeitos relacionados com a alogliptina nos ratos jovens após administração de doses repetidas durante 4 e 8 semanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Macrogol 8000

Tinta de impressão

Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloreto de polivinil (PVC) com película de alumínio destacável. Apresentações: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/844/001-009, 028

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 12,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película, amarelos, ovais (aproximadamente 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura), biconvexos, com “TAK” e “ALG-12.5” impressos a cinzento numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vipidia está indicado para adultos a partir dos 18 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controlo glicémico em associação com outros medicamentos para baixar a glucose, incluindo a insulina, quando estes, juntamente com a dieta e o exercício físico, não asseguram um controlo glicémico adequado (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para consultar os dados disponíveis sobre as diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Vipidia está disponível nas dosagens de 25 mg, 12,5 mg e 6,25 mg comprimidos revestidos por película, para os diferentes regimes posológicos.

Adultos (idade ≥ 18 anos)
A dose recomendada de alogliptina é de um comprimido de 25 mg, uma vez ao dia, como terapêutica adjuvante à metformina, uma tiazolidinediona, uma sulfonilureia ou insulina ou em terapêutica tripla com metformina e uma tiazolidinediona ou insulina.

Quando a alogliptina é utilizada em associação com a metformina e/ou uma tiazolidinediona, a dose de metformina e/ou a tiazolidinediona devem ser mantidas, e Vipidia deve ser administrado concomitantemente.

Quando a alogliptina é utilizada em associação com uma sulfonilureia ou insulina, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior de sulfonilureia ou insulina, para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Devem ser tomadas precauções quando a alogliptina é utilizada em associação com metformina e com uma tiazolidinediona, uma vez que foi observado um risco aumentado de hipoglicemia com esta

terapêutica tripla (ver secção 4.4). Em caso de hipoglicemia, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior de tiazolidinediona ou metformina.

A segurança e eficácia da alogliptina, quando utilizada em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, não foram totalmente estabelecidas.

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)
Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade. No entanto, o regime posológico da alogliptina deve ser conservador nos doentes com idade avançada devido ao potencial para função renal diminuída nesta população.

Compromisso renal
Nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina > 50 a ≤ 80 ml/min), não é necessário qualquer ajuste de dose da alogliptina (ver secção 5.2).

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), deve ser administrada metade da dose recomendada de alogliptina (12,5 mg uma vez ao dia; ver secção 5.2).

Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que necessitem de diálise, deve ser administrado um quarto da dose recomendada de alogliptina (6,25 mg uma vez ao dia). A alogliptina pode ser administrada independentemente do horário da diálise. A experiência em doentes que requerem diálise renal é limitada. A alogliptina não foi estudada em doentes que estão a ser submetidos a diálise peritoneal (ver secções 4.4 e 5.2).

Recomenda-se uma avaliação adequada da função renal antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.4).

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (de 5 a 9 na escala de *Child-Pugh*). A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*) e, por conseguinte, não é recomendada a sua utilização nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Vipidia em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Vipidia deve ser tomado uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou história de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Vipidia não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética. Vipidia não é um substituto da insulina nos doentes insulino-dependentes.

Utilização com outros medicamentos antihiperglicémicos e hipoglicemia

Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com uma sulfonilureia, insulina ou terapêutica de associação com tiazolidinediona mais metformina, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior destes fármacos para reduzir o risco de hipoglicemia quando estes medicamentos são utilizados em associação com a alogliptina (ver secção 4.2).

Associações não estudadas

A alogliptina não foi estudada em associação com inibidores do cotransportador de sódio e glucose-2 (SGLT-2) ou análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) nem formalmente em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia.

Compromisso renal

Como há necessidade de ajuste posológico nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise, recomenda-se uma avaliação adequada da função renal antes do início da terapêutica com alogliptina e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).

A experiência em doentes que requerem diálise renal é limitada. A alogliptina não foi estudada em doentes que estão a ser submetidos a diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*) e, por conseguinte, não é recomendada a sua utilização nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Insuficiência cardíaca

Existe experiência limitada da utilização de alogliptina em ensaios clínicos em doentes com insuficiência cardíaca congestiva nas classes funcionais III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), portanto é recomendada precaução nestes doentes.

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson e eritema multiforme, com os inibidores da DPP-4, as quais foram notificadas espontaneamente para a alogliptina no período pós-comercialização. Nos estudos clínicos da alogliptina, foram notificadas reações anafiláticas com uma baixa incidência.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Numa análise combinada de dados de 13 estudos, as taxas globais de casos de pancreatite em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo foram 2, 1, 1 ou 0 acontecimentos por 1.000 doentes-anos, respetivamente. No estudo de resultados cardiovasculares, a taxa de notificações de pancreatite em doentes tratados com alogliptina ou placebo

foi de 3 ou 2 eventos por 1.000 doentes-ano, respetivamente. Foram notificadas espontaneamente reações adversas de pancreatite aguda no período pós-comercialização. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal intensa e persistente, que pode irradiar para as costas. Se houver suspeita de pancreatite, deve interromper-se o tratamento com Vipidia. Caso se confirme a pancreatite aguda, não se deve recomeçar o tratamento com Vipidia. Devem ser tomadas precauções em doentes com historial de pancreatite.

Efeitos hepáticos

Foram recebidas notificações de disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática, durante o período de pós-comercialização. Não foi estabelecida uma relação causal. Os doentes devem ser observados atentamente para a deteção de possíveis anomalias hepáticas. Devem ser efetuados imediatamente testes à função hepática em doentes com sintomas sugestivos de lesão hepática. Se for detetada uma anomalia e não for estabelecida uma etiologia alternativa, considerar a descontinuação do tratamento com alogliptina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a alogliptina

A alogliptina é principalmente excretada sob a forma inalterada na urina e o metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo (CYP) P450 é desprezável (ver secção 5.2). Por conseguinte, não são esperadas nem foram observadas interações com os inibidores do CYP.

Os resultados dos estudos de interação clínica também demonstraram que não há efeitos clinicamente relevantes do gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8/9), fluconazol (um inibidor do CYP2C9), cetoconazol (um inibidor do CYP3A4), ciclosporina (um inibidor da glicoproteína-P), voglibose (um inibidor da alfa-glucosidase), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona ou atorvastatina na farmacocinética da alogliptina.

Efeitos da alogliptina sobre outros medicamentos

Estudos *in vitro* sugerem que a alogliptina não inibe nem induz as isoformas do CYP 450 em concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina (ver secção 5.2). Por conseguinte, não é esperada nem foi observada interação com substratos das isoformas do CYP 450. Em estudos *in vitro,* constatou-se que a alogliptina não é um substrato nem um inibidor dos principais transportadores associados à disposição do fármaco no rim: transportador aniónico orgânico 1, transportador aniónico orgânico 3 ou transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). Além disso, os dados clínicos não sugerem interação com os inibidores ou substratos da glicoproteína-P.

Em estudos clínicos, a alogliptina não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da cafeína, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, um contracetivo oral (noretindrona e etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ou cimetidina, proporcionando assim provas *in vivo* de uma baixa tendência para causar interação com substratos do CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, da glicoproteína-P e do OCT2.

Em indivíduos saudáveis, a alogliptina não tem qualquer efeito no tempo da protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR) quando administrada concomitantemente com a varfarina.

Associação com outros medicamentos antidiabéticos

Os resultados dos estudos com metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibose (inibidor da alfa-glucosidase) e gliburida (sulfonilureia) não demonstraram quaisquer interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de alogliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de alogliptina durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a alogliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais mostraram excreção de alogliptina no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com alogliptina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com alogliptina para a mulher.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito da alogliptina na fertilidade dos seres humanos. Nos estudos em animais não foram observados quaisquer efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vipidia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia especialmente quando associado com uma sulfonilureia, insulina ou terapêutica de associação com tiazolidinediona mais metformina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A informação fornecida baseia-se num total de 9.405 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 3.750 doentes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, que participaram em estudos clínicos de dupla ocultação, controlado por placebo ou substância ativa, mais especificamente num de fase 2 ou em 12 de fase 3. Adicionalmente, foi realizado um estudo de resultados cardiovasculares com 5.380 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e um evento de síndrome coronário agudo recente, tendo sido distribuídos aleatoriamente 2.701 doentes à alogliptina e 2.679 doentes ao placebo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina no controlo glicémico e a sua segurança em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com a metformina ou uma tiazolidinediona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou uma sulfonilureia, ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).

Numa análise combinada dos dados obtidos a partir de 13 estudos, as incidências globais de acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e acontecimentos adversos que resultam em descontinuação da terapêutica foram comparáveis em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo.

A reação adversa mais frequente em doentes tratados com 25 mg de alogliptina foi cefaleia.

A segurança da alogliptina entre os idosos (idade ≥ 65 anos) e não idosos (idade < 65 anos) foi semelhante.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Nos ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3 com alogliptina em monoterapia e como terapêutica adjuvante de associação envolvendo 5.659 doentes, observaram-se as reações adversas abaixo listadas (Tabela 1).

Tabela 1: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Infeções e infestações	
Infeções no trato respiratório superior	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	
Dor abdominal	Frequentes
Doença de refluxo gastroesofágico	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Prurido	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes

Experiência pós-comercialização

A tabela 2 apresenta as reações adversas adicionais que foram notificadas espontaneamente durante o período pós-comercialização.

Tabela 2: Reações adversas da alogliptina notificadas espontaneamente no período pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	
Pancreatite aguda	Desconhecida
Afeções hepatobiliares	
Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Doenças esfoliativas de pele, incluindo	
Síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecida
Eritema multiforme	Desconhecida
Angioedema	Desconhecida
Urticária	Desconhecida

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.
Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

As doses mais elevadas de alogliptina administradas nos ensaios clínicos foram doses únicas de 800 mg a indivíduos saudáveis e doses de 400 mg, administradas uma vez por dia, durante 14 dias, a doentes com diabetes mellitus tipo 2 (equivalente a 32 e 16 vezes a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina, respetivamente).

Tratamento

Em caso de sobredosagem, devem aplicar-se as medidas de suporte adequadas, de acordo com o estado clínico do doente.

São removidas quantidades mínimas de alogliptina através de hemodiálise (aproximadamente 7% da substância foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, a hemodiálise representa um benefício clínico pequeno em caso de sobredosagem. Desconhece-se se a alogliptina é removível por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes; inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

Código ATC: A10BH04.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A alogliptina é um inibidor potente e altamente seletivo da DPP-4 ,>10.000 vezes mais seletiva para a DPP-4 do que para outras enzimas relacionadas, incluindo a DPP-8 e DPP-9. A DPP-4 é a principal enzima envolvida na degradação rápida das hormonas incretinas, peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) e GIP (polipeptídeo insulinotrópico dependente da glucose), que são libertados pelo intestino e cujos níveis aumentam em resposta a uma refeição. O GLP-1 e o GIP aumentam a biossíntese da insulina e a secreção das células beta pancreáticas, sendo que o GLP-1 também inibe a secreção de glucagom e a produção hepática de glucose. Por conseguinte, a alogliptina melhora o controlo glicémico através de um mecanismo dependente da glucose, pelo que a libertação de insulina é potenciada e os níveis de glucagom são suprimidos quando os níveis de glucose estão altos.

Eficácia clínica

A alogliptina foi estudada em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com a metformina ou uma tiazolidinediona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou uma sulfonilureia, ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).

A administração de 25 mg de alogliptina em doentes com diabetes mellitus tipo 2 produziu inibição máxima da DPP-4 em 1 a 2 horas e excedeu 93% desta, tanto depois de uma dose única de 25 mg, como depois de 14 dias de tomas únicas diárias. A inibição da DPP-4 permaneceu acima dos 81% às 24 horas, após 14 dias de tratamento. Depois de ter sido obtida a média das concentrações de glucose às 4 horas pós-prandiais, e englobando o pequeno-almoço, o almoço e o jantar, 14 dias de tratamento com 25 mg de alogliptina resultaram numa redução média corrigida por placebo face ao valor basal de -35,2 mg/dl.

Uma dose de 25 mg de alogliptina, tanto em monoterapia como em associação com 30 mg de pioglitazona, demonstrou reduções significativas na glucose e no glucagom pós-prandiais, enquanto aumentou significativamente os níveis de GLP-1 ativo pós-prandial na Semana 16, comparativamente ao placebo ($p<0,05$). Além disso, 25 mg de alogliptina em monoterapia e em associação com 30 mg de pioglitazona produziu reduções estatisticamente significativas ($p<0,001$) nos triglicéridos totais na Semana 16, medido pela alteração de aumento pós-prandial da $AUC_{(0-8)}$ desde o início do estudo, comparativamente ao placebo.

Um total de 14.779 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 6.448 doentes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, participou num estudo clínico de fase 2 ou em 13 estudos clínicos de fase 3, de dupla ocultação, controlado por placebo ou substância ativa (incluindo o estudo de resultados cardiovasculares), para avaliar os efeitos da alogliptina no controlo glicémico e a sua segurança. Nestes estudos, 2.257 doentes tratados com alogliptina tinham idade ≥ 65 anos e 386 doentes tratados com alogliptina tinham idade ≥ 75 anos. Os estudos incluíram 5.744 doentes com compromisso renal ligeiro, 1.290 doentes com compromisso renal moderado e 82 doentes com compromisso renal grave/doença renal em fase terminal tratados com alogliptina.

De um modo geral, o tratamento com a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina administrada em monoterapia e como terapêutica de associação inicial ou adjuvante, melhorou o controlo glicémico. Isto foi determinado por reduções estatisticamente significativas e clinicamente relevantes na hemoglobina glicosilada (HbA1c) e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo desde o início ao fim do estudo. As reduções na HbA1c foram semelhantes nos diferentes subgrupos, incluindo compromisso renal, idade, género e índice de massa corporal, enquanto as diferenças entre as raças (p. ex., caucasiana e não-caucasiana) foram pequenas. Foram observadas também reduções clinicamente significativas na HbA1c, com 25 mg de alogliptina, comparativamente ao controlo, independentemente do tratamento de base no início do estudo. Uma HbA1c basal mais elevada esteve associada a uma maior redução na HbA1c. Geralmente, os efeitos da alogliptina no peso corporal e nos lípidos foram neutros.

Alogliptina em monoterapia
O tratamento com 25 mg de alogliptina, administrada uma vez por dia, resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo por placebo na Semana 26 (Tabela 3).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da metformina
A adição de 25 mg de alogliptina uma vez por dia à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.847 mg) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (44,4%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (18,3%) na Semana 26 ($p<0,001$).

A adição de alogliptina 25 mg, uma vez por dia, à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.835 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c na Semana 52 e na Semana 104. Na semana 52, a redução de HbA1c pela alogliptina 25 mg mais metformina (-0,76%, Tabela 4) foi semelhante à produzida pela glipizida (dose média = 5,2 mg) mais terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.824 mg; -0,73%). Na semana 104, a redução de HbA1c pela alogliptina 25 mg mais metformina (-0,72%, Tabela 4) foi superior à produzida pela glipizida mais metformina (-0,59%). Na semana 52, a alteração média, desde o início do estudo, nos níveis plasmáticos de glucose em jejum para a alogliptina 25 mg e metformina foi significativamente maior do que a da glipizida e metformina ($p<0,001$). Na Semana 104, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum para a alogliptina 25 mg e metformina foi de -3,2 mg/dl relativamente a 5,4 mg/dl para a gliptizida e metformina. Mais doentes que receberam alogliptina 25 mg e metformina (48,5%) atingiram o objetivo dos níveis de HbA1c de ≤ 7,0% em comparação com os que receberam gliptizida e metformina (42,8%) ($p=0,004$).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma sulfonilureia
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com gliburida (dose média = 12,2 mg) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). A alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26 para a dose de 25 mg de alogliptina revelou uma redução de 8,4 mg/dl, comparativamente a um aumento de 2,2 mg/dl com o placebo. Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (34,8%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (18,2%) na Semana 26 (p=0,002).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com pioglitazona (dose média = 35,0 mg, com ou sem metformina ou uma sulfonilureia) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Foram também observadas reduções clinicamente significativas da HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina ou uma sulfonilureia. Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (49,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (34,0%) na Semana 26 (p=0,004).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona com metformina
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com 30 mg de pioglitazona e cloridrato de metformina (dose média = 1.867,9 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c, na Semana 52, que foram, simultaneamente não inferiores, e estatisticamente superiores às produzidas pela terapêutica com 45 mg de pioglitazona e cloridrato de metformina (dose média = 1.847,6 mg; Tabela 4). As reduções significativas na HbA1c, observadas com 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina, foram consistentes durante todo o período de tratamento de 52 semanas, comparativamente a 45 mg de pioglitazona e metformina (p<0,001 em todos os pontos temporais). Além disso, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 52 para a dose de 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina foi significativamente superior à de 45 mg de pioglitazona e metformina (p<0,001). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina (33,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam 45 mg de pioglitazona e metformina (21,3%) na Semana 52 (p<0,001).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da insulina (com ou sem metformina)
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com insulina (dose média = 56,5 UI, com ou sem metformina) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Foram também observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina. Mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (7,8%) atingiram os níveis alvo de HbA1c ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (0,8%) na Semana 26.

Tabela 3: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina na Semana 26 num estudo controlado por placebo (FAS, LOCF)			
Estudo	**HbA1c basal média (%) (DP)**	**Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)† (EP)**	**Alteração corrigida para o placebo desde o início do estudo na HbA1c (%)† (IC bilateral a 95%)**
Estudo controlado por placebo em monoterapia			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
Estudos controlados por placebo como terapêutica adjuvante de associação			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma sulfonilureia (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona ± metformina ou uma sulfunilureia (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)

FAS = análise de todo o conjunto
LOCF = última observação realizada
† Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais
* p<0,001 comparado com placebo ou placebo+tratamento de associação

Tabela 4: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina num estudo controlado por substância ativa (PPS, LOCF)			
Estudo	**HbA1c basal média (%) (DP)**	**Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)† (EP)**	**Alteração corrigida para o tratamento desde o início do estudo na HbA1c (%)† (IC unilateral)**
Estudos com terapêutica adjuvante de associação			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina *versus* uma sulfonilureia + metformina			
Alteração na Semana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito; 0,059)
Alteração na Semana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito; -0,006)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona + metformina *versus* uma tiazolidinediona titulada + metformina			
Alteração na Semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito; -0,35)
Alteração na Semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito; -0,28)

PPS = conjunto segundo o protocolo
LOCF = última observação realizada
* Não inferioridade e superioridade estatisticamente demonstradas
† Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais

Doentes com compromisso renal
A eficácia e segurança das doses recomendadas de alogliptina foram investigadas separadamente num subgrupo de doentes com diabetes mellitus tipo 2 e compromisso renal grave/ doença renal em fase terminal, num estudo controlado por placebo (59 doentes com alogliptina e 56 doentes com placebo durante 6 meses) tendo sido consideradas como sendo consistentes com o perfil obtido nos doentes com função renal normal.

Idosos (idade ≥ 65 anos)
A eficácia da alogliptina nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 e idade ≥ 65 anos durante uma análise combinada de cinco estudos controlados por placebo de 26 semanas foi consistente com a eficácia observada nos doentes com idade < 65 anos.

Além disso, o tratamento com 25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c na Semana 52, que foram semelhantes às produzidas por glipizida (dose média = 5,4 mg). De uma forma importante, apesar de a alogliptina e glipizida registarem alterações semelhantes de HbA1c e níveis plasmáticos de glucose em jejum desde o início do estudo, os episódios de hipoglicemia foram consideravelmente menos frequentes nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina (5,4%), comparativamente com os que receberam glipizida (26,0%).

Segurança clínica

Segurança cardiovascular
Numa análise combinada dos dados de 13 estudos, as incidências globais de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal foram comparáveis nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo.

Além disso, foi realizado um estudo de segurança prospetivo e aleatorizado de resultados cardiovasculares, que contou com a participação de 5.380 doentes com elevado risco cardiovascular subjacente, para examinar o efeito da alogliptina comparativamente ao placebo (quando adicionada de acordo com o padrão de cuidados) sobre eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE), incluindo o tempo até à primeira ocorrência de qualquer evento no composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal em doentes com um evento coronário agudo recente (15 a 90 dias). No início do estudo, a idade média dos doentes era de 61 anos, a duração média da diabetes era de 9,2 anos e a média de HbA1c era de 8,0%.

O estudo demonstrou que a alogliptina não fez aumentar o risco de desenvolver MACE relativamente ao placebo [Razão de risco: 0,96; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,16]. No grupo da alogliptina, 11,3% dos doentes sofreram um MACE relativamente a 11,8% dos doentes no grupo do placebo.

Tabela 5. Notificações de MACE em estudo de resultados cardiovasculares		
	Número de doentes (%)	
	Alogliptina 25 mg	**Placebo**
	N=2.701	N=2.679
Parâmetro de avaliação secundário de composto principal [Primeiro evento de morte CV, EM não fatal e AVC não fatal]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Morte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Enfarte do miocárdio não fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
AVC não fatal	29 (1,1)	32 (1,2)
*No geral participaram 153 indivíduos (5,7%) no grupo da alogliptina e 173 indivíduos (6,5%) no grupo do placebo que morreram (mortalidade por todo o tipo de causas)		

Houve 703 doentes que registaram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário composto MACE (primeiro evento de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal e revascularização urgente devido a situação instável de angina de peito). No grupo da alogliptina, 12,7% (344 indivíduos) sofreram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário MACE relativamente a 13,4% (359 indivíduos) no grupo do placebo [Razão de risco = 0,95; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,14].

Hipoglicemia
Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi inferior nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina do que nos doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% e 6,2%, respetivamente). A maioria destes episódios foi de intensidade ligeira a moderada. A incidência global de episódios de hipoglicemia grave foi comparável nos doentes tratados com 25 mg ou 12,5 mg de alogliptina e menor que a incidência nos doentes tratados com controlo ativo ou placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% e 0,4%, respetivamente). No estudo prospetivo aleatorizado e controlado de resultados cardiovasculares, os eventos de hipoglicemia referidos pelo investigador foram semelhantes em doentes que receberam placebo (6,5%) e nos doentes que receberam alogliptina (6,7%) além de cuidados-padrão.

Num ensaio clínico da alogliptina em monoterapia, a incidência de hipoglicemia foi semelhante à do placebo e inferior à do placebo noutro ensaio como adjuvante de uma sulfonilureia.

Foram observadas taxas mais elevadas de hipoglicemia com uma terapêutica tripla com tiazolidinediona e metformina e em associação com insulina, conforme observado com outros inibidores da DPP-4.

Os doentes (idade ≥ 65 anos) com diabetes mellitus tipo 2 são considerados mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia do que os doentes com idade < 65 anos. Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi semelhante nos doentes com idade ≥ 65 anos tratados com 25 mg de alogliptina (3,8%) e nos doentes com idade < 65 anos (3,6%).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vipidia em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da alogliptina demonstrou ser semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da alogliptina é aproximadamente 100%.

A administração com uma refeição com elevado teor de gordura não resultou em qualquer alteração na exposição total e máxima à alogliptina. Por conseguinte, Vipidia pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após a administração de doses orais únicas até 800 mg em indivíduos saudáveis, a alogliptina foi absorvida rapidamente com concentrações plasmáticas máximas a ocorrer 1 a 2 horas (T_{max} mediana) após a administração.

Não foi observada qualquer acumulação clinicamente relevante após administração múltipla quer em indivíduos saudáveis quer em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

A exposição total e máxima à alogliptina aumentou proporcionalmente com doses únicas de 6,25 mg até 100 mg de alogliptina (cobrindo o intervalo posológico terapêutico). O coeficiente de variação interindividual da AUC da alogliptina foi baixo (17%).

Distribuição

Após uma dose intravenosa única de 12,5 mg de alogliptina em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição durante a fase terminal foi 417 litros, o que indica que o fármaco foi bem distribuído nos tecidos.

A alogliptina liga-se em 20-30% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A alogliptina não sofre metabolismo extenso; 60-70% da dose é excretada como fármaco inalterado na urina.

Foram detetados dois metabolitos menores após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C]: alogliptina N-desmetilada, M-I (<1% do composto de origem), e alogliptina N-acetilada, M-II (<6% do composto de origem). O M-I é um metabolito ativo e é um inibidor altamente seletivo da DPP-4 semelhante à alogliptina; o M-II não apresenta qualquer atividade inibidora em relação à DPP-4 ou a

outras enzimas relacionadas com a DPP. Os dados *in vitro* indicam que os CYP2D6 e CYP3A4 contribuem para o metabolismo limitado da alogliptina.

Estudos *in vitro* indicam que a alogliptina não induz os CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 e não inibe os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina. Estudos *in vitro* demonstraram que a alogliptina é um indutor ligeiro de CYP3A4, mas a alogliptina não demonstrou induzir o CYP3A4 em estudos *in vivo.*

Em estudos *in vitro*, a alogliptina não foi um inibidor dos seguintes transportadores renais: OAT1, OAT3 e OCT2.

A alogliptina existe predominantemente como enantiómero-(R) (>99%) e sofre pouca ou nenhuma conversão quiral *in vivo* para o enantiómero-(S). O enantiómero-(S) não é detetável a doses terapêuticas.

Eliminação

A alogliptina foi eliminada com uma semivida ($T_{1/2}$) terminal média de aproximadamente 21 horas.

Após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C], 76% da radioatividade total foi eliminada na urina e 13% foi recuperada nas fezes.

A depuração renal média da alogliptina (170 ml/min) foi maior que a taxa média de filtração glomerular estimada (aproximadamente 120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa.

Dependência temporal

A exposição total ($AUC_{(0\text{-inf})}$) à alogliptina após administração de uma dose única foi semelhante à exposição durante o intervalo de uma dose ($AUC_{(0\text{-}24)}$) após 6 dias de uma administração única diária. Isto indica não-dependência temporal na cinética da alogliptina após administração múltipla.

Populações especiais

Compromisso renal
Uma dose única de 50 mg de alogliptina foi administrada a 4 grupos de doentes com diversos níveis de compromisso renal (depuração da creatinina (CrCL) utilizando a fórmula de *Cockcroft-Gault*): ligeiro (CrCl >50 a ≤80 ml/min), moderado (CrCl ≥30 a ≤50 ml/min), grave (CrCl <30 ml/min) e doença renal em fase terminal sujeita a hemodiálise.

Foi observado um aumento aproximado de 1,7 vezes na AUC da alogliptina nos doentes com compromisso renal ligeiro. No entanto, como a distribuição dos valores da AUC da alogliptina nestes doentes situou-se no mesmo intervalo que nos indivíduos de controlo, não é necessário qualquer ajuste posológico para os doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 4.2).

Nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal em hemodiálise, observou-se um aumento na exposição sistémica à alogliptina de aproximadamente 2 e 4 vezes, respetivamente. (Os doentes com doença renal em fase terminal foram sujeitos a hemodiálise imediatamente após a administração da alogliptina. Com base nas concentrações médias do dialisado, aproximadamente 7% do fármaco foi removido durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, para manter as exposições sistémicas à alogliptina semelhantes às observadas nos doentes com função renal normal, devem ser utilizadas doses inferiores de alogliptina em doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
A exposição total a alogliptina foi aproximadamente 10% inferior e a exposição máxima foi aproximadamente 8% inferior nos doentes com compromisso hepático moderado, comparativamente a indivíduos de controlo. A magnitude destas reduções não foi considerada clinicamente relevante. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (de 5 a 9 na escala de *Child-Pugh*). A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*, ver secção 4.2).

Idade, género, raça, peso corporal
A idade (65-81 anos), o género, a raça (caucasiana, negra e asiática) e peso corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da alogliptina. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

População pediátrica
A farmacocinética da alogliptina em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicologia.

O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) nos estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em ratos e cães, até 26 e 39 semanas de duração, respetivamente, produziu margens de exposição que foram aproximadamente 147 e 227 vezes maiores, respetivamente, que a exposição no ser humano com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina.

A alogliptina não foi genotóxica numa bateria padrão de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo.*

A alogliptina não foi carcinogénica em estudos de carcinogenicidade de 2 anos, realizados em ratos e ratinhos. Foi observada hiperplasia das células de transição mínima a ligeira na bexiga de ratos do sexo masculino, na dose mais baixa utilizada (27 vezes a exposição humana) sem que se estabelecesse um NOEL (nível de efeitos não observados) definido.

Não foram observados quaisquer efeitos adversos da alogliptina na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário precoce nos ratos até uma exposição sistémica muito acima da exposição humana na dose recomendada. Apesar de a fertilidade não ter sido afetada, foi observado um aumento estatístico ligeiro no número de espermatozoides anómalos nos machos, numa exposição muito acima da exposição humana na dose recomendada.

Ocorreu transferência de alogliptina através da placenta nos ratos.

A alogliptina não foi teratogénica nos ratos ou nos coelhos com uma exposição sistémica no NOAEL muito acima da exposição humana na dose recomendada. As doses mais elevadas de alogliptina não foram teratogénicas, mas resultaram em toxicidade materna e estiveram associadas a atraso e/ou falta de ossificação dos ossos e a redução do peso corporal dos fetos.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos, as exposições muito acima da exposição humana na dose recomendada não prejudicaram o embrião em desenvolvimento nem afetaram o crescimento e desenvolvimento da cria. As doses mais elevadas de alogliptina reduziram o peso corporal da cria e causaram alguns efeitos no desenvolvimento, considerados secundários ao baixo peso corporal.

Os estudos realizados em ratos lactantes indicam que a alogliptina é excretada no leite.

Não foram observados quaisquer efeitos relacionados com a alogliptina nos ratos jovens após administração de doses repetidas durante 4 e 8 semanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Macrogol 8000

Tinta de impressão

Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloreto de polivinil (PVC) com película de alumínio destacável. Apresentações: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/844/010-018, 029

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém benzoato de alogliptina equivalente a 25 mg de alogliptina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película, vermelhos claros, ovais (aproximadamente 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura), biconvexos, com “TAK” e “ALG-25” impressos a cinzento numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vipidia está indicado para adultos a partir dos 18 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controlo glicémico em associação com outros medicamentos para baixar a glucose, incluindo a insulina, quando estes, juntamente com a dieta e o exercício físico, não asseguram um controlo glicémico adequado (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para consultar os dados disponíveis sobre as diferentes associações).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Vipidia está disponível nas dosagens de 25 mg, 12,5 mg e 6,25 mg comprimidos revestidos por película, para os diferentes regimes posológicos.

Adultos (idade ≥ 18 anos)
A dose recomendada de alogliptina é de um comprimido de 25 mg, uma vez ao dia, como terapêutica adjuvante à metformina, uma tiazolidinediona, uma sulfonilureia ou insulina ou em terapêutica tripla com metformina e uma tiazolidinediona ou insulina.

Quando a alogliptina é utilizada em associação com a metformina e/ou uma tiazolidinediona, a dose de metformina e/ou a tiazolidinediona devem ser mantidas, e Vipidia deve ser administrado concomitantemente.

Quando a alogliptina é utilizada em associação com uma sulfonilureia ou insulina, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior de sulfonilureia ou insulina, para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Devem ser tomadas precauções quando a alogliptina é utilizada em associação com metformina e com uma tiazolidinediona, uma vez que foi observado um risco aumentado de hipoglicemia com esta terapêutica tripla (ver secção 4.4). Em caso de hipoglicemia, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior de tiazolidinediona ou metformina.

A segurança e eficácia da alogliptina, quando utilizada em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia, não foram totalmente estabelecidas.

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)
Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade. No entanto, o regime posológico da alogliptina deve ser conservador nos doentes com idade avançada devido ao potencial para função renal diminuída nesta população.

Compromisso renal
Nos doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina > 50 a ≤ 80 ml/min), não é necessário qualquer ajuste de dose da alogliptina (ver secção 5.2).

Nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), deve ser administrada metade da dose recomendada de alogliptina (12,5 mg uma vez ao dia; ver secção 5.2).

Nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que necessitem de diálise, deve ser administrado um quarto da dose recomendada de alogliptina (6,25 mg uma vez ao dia). A alogliptina pode ser administrada independentemente do horário da diálise. A experiência em doentes que requerem diálise renal é limitada. A alogliptina não foi estudada em doentes que estão a ser submetidos a diálise peritoneal (ver secções 4.4 e 5.2).

Recomenda-se uma avaliação adequada da função renal antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.4).

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (de 5 a 9 na escala de *Child-Pugh*). A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*) e, por conseguinte, não é recomendada a sua utilização nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de Vipidia em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Vipidia deve ser tomado uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou história de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Vipidia não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética. Vipidia não é um substituto da insulina nos doentes insulino-dependentes.

Utilização com outros medicamentos antihiperglicémicos e hipoglicemia

Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com uma sulfonilureia, insulina ou terapêutica de associação com tiazolidinediona mais metformina, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior destes fármacos para reduzir o risco de hipoglicemia quando estes medicamentos são utilizados em associação com a alogliptina (ver secção 4.2).

Associações não estudadas

A alogliptina não foi estudada em associação com inibidores do cotransportador de sódio e glucose-2 (SGLT-2) ou análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) nem formalmente em terapêutica tripla com metformina e uma sulfonilureia.

Compromisso renal

Como há necessidade de ajuste posológico nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise, recomenda-se uma avaliação adequada da função renal antes do início da terapêutica com alogliptina e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).

A experiência em doentes que requerem diálise renal é limitada. A alogliptina não foi estudada em doentes que estão a ser submetidos a diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso hepático

A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*) e, por conseguinte, não é recomendada a sua utilização nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Insuficiência cardíaca

Existe experiência limitada da utilização de alogliptina em ensaios clínicos em doentes com insuficiência cardíaca congestiva nas classes funcionais III e IV da *New York Heart Association* (NYHA), portanto é recomendada precaução nestes doentes.

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson e eritema multiforme, com os inibidores da DPP-4, as quais foram notificadas espontaneamente para a alogliptina no período pós-comercialização. Nos estudos clínicos da alogliptina, foram notificadas reações anafiláticas com uma baixa incidência.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Numa análise combinada de dados de 13 estudos, as taxas globais de casos de pancreatite em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo foram 2, 1, 1 ou 0 acontecimentos por 1.000 doentes-anos, respetivamente. No estudo de resultados cardiovasculares, a taxa de notificações de pancreatite em doentes tratados com alogliptina ou placebo

foi de 3 ou 2 eventos por 1.000 doentes-ano, respetivamente. Foram notificadas espontaneamente reações adversas de pancreatite aguda no período pós-comercialização. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal intensa e persistente, que pode irradiar para as costas. Se houver suspeita de pancreatite, deve interromper-se o tratamento com Vipidia. Caso se confirme a pancreatite aguda, não se deve recomeçar o tratamento com Vipidia. Devem ser tomadas precauções em doentes com historial de pancreatite.

Efeitos hepáticos

Foram recebidas notificações de disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática, durante o período de pós-comercialização. Não foi estabelecida uma relação causal. Os doentes devem ser observados atentamente para a deteção de possíveis anomalias hepáticas. Devem ser efetuados imediatamente testes à função hepática em doentes com sintomas sugestivos de lesão hepática. Se for detetada uma anomalia e não for estabelecida uma etiologia alternativa, considerar a descontinuação do tratamento com alogliptina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a alogliptina

A alogliptina é principalmente excretada sob a forma inalterada na urina e o metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo (CYP) P450 é desprezável (ver secção 5.2). Por conseguinte, não são esperadas nem foram observadas interações com os inibidores do CYP.

Os resultados dos estudos de interação clínica também demonstraram que não há efeitos clinicamente relevantes do gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8/9), fluconazol (um inibidor do CYP2C9), cetoconazol (um inibidor do CYP3A4), ciclosporina (um inibidor da glicoproteína-P), voglibose (um inibidor da alfa-glucosidase), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona ou atorvastatina na farmacocinética da alogliptina.

Efeitos da alogliptina sobre outros medicamentos

Estudos *in vitro* sugerem que a alogliptina não inibe nem induz as isoformas do CYP 450 em concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina (ver secção 5.2). Por conseguinte, não é esperada nem foi observada interação com substratos das isoformas do CYP 450. Em estudos *in vitro,* constatou-se que a alogliptina não é um substrato nem um inibidor dos principais transportadores associados à disposição do fármaco no rim: transportador aniónico orgânico 1, transportador aniónico orgânico 3 ou transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). Além disso, os dados clínicos não sugerem interação com os inibidores ou substratos da glicoproteína-P.

Em estudos clínicos, a alogliptina não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da cafeína, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, um contracetivo oral (noretindrona e etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ou cimetidina, proporcionando assim provas *in vivo* de uma baixa tendência para causar interação com substratos do CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, da glicoproteína-P e do OCT2.

Em indivíduos saudáveis, a alogliptina não tem qualquer efeito no tempo da protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR) quando administrada concomitantemente com a varfarina.

Associação com outros medicamentos antidiabéticos

Os resultados dos estudos com metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibose (inibidor da alfa-glucosidase) e gliburida (sulfonilureia) não demonstraram quaisquer interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de alogliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de alogliptina durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a alogliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais mostraram excreção de alogliptina no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com alogliptina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com alogliptina para a mulher.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito da alogliptina na fertilidade dos seres humanos. Nos estudos em animais não foram observados quaisquer efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vipidia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia especialmente quando associado com uma sulfonilureia, insulina ou terapêutica de associação com tiazolidinediona mais metformina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A informação fornecida baseia-se num total de 9.405 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 3.750 doentes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, que participaram em estudos clínicos de dupla ocultação, controlado por placebo ou substância ativa, mais especificamente num de fase 2 ou em 12 de fase 3. Adicionalmente, foi realizado um estudo de resultados cardiovasculares com 5.380 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e um evento de síndrome coronário agudo recente, tendo sido distribuídos aleatoriamente 2.701 doentes à alogliptina e 2.679 doentes ao placebo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina no controlo glicémico e a sua segurança em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com a metformina ou uma tiazolidinediona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou uma sulfonilureia, ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).

Numa análise combinada dos dados obtidos a partir de 13 estudos, as incidências globais de acontecimentos adversos, acontecimentos adversos graves e acontecimentos adversos que resultam em descontinuação da terapêutica foram comparáveis em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo.

A reação adversa mais frequente em doentes tratados com 25 mg de alogliptina foi cefaleia.

A segurança da alogliptina entre os idosos (idade ≥ 65 anos) e não idosos (idade < 65 anos) foi semelhante.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes (1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Nos ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3 com alogliptina em monoterapia e como terapêutica adjuvante de associação envolvendo 5.659 doentes, observaram-se as reações adversas abaixo listadas (Tabela 1).

Tabela 1: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3

Classes de sSistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Infeções e infestações	
Infeções no trato respiratório superior	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	
Dor abdominal	Frequentes
Doença de refluxo gastroesofágico	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Prurido	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes

Experiência pós-comercialização

A tabela 2 apresenta as reações adversas adicionais que foram notificadas espontaneamente durante o período pós-comercialização.

Tabela 2: Reações adversas da alogliptina notificadas espontaneamente no período pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	
Pancreatite aguda	Desconhecida
Afeções hepatobiliares	
Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática	Desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Doenças esfoliativas de pele, incluindo	
Síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecida
Eritema multiforme	Desconhecida
Angioedema	Desconhecida
Urticária	Desconhecida

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.
Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

As doses mais elevadas de alogliptina administradas nos ensaios clínicos foram doses únicas de 800 mg a indivíduos saudáveis e doses de 400 mg, administradas uma vez por dia, durante 14 dias, a doentes com diabetes mellitus tipo 2 (equivalente a 32 e 16 vezes a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina, respetivamente).

Tratamento

Em caso de sobredosagem, devem aplicar-se as medidas de suporte adequadas, de acordo com o estado clínico do doente.

São removidas quantidades mínimas de alogliptina através de hemodiálise (aproximadamente 7% da substância foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, a hemodiálise representa um benefício clínico pequeno em caso de sobredosagem. Desconhece-se se a alogliptina é removível por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes; inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

Código ATC: A10BH04.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A alogliptina é um inibidor potente e altamente seletivo da DPP-4 ,>10.000 vezes mais seletiva para a DPP-4 do que para outras enzimas relacionadas, incluindo a DPP-8 e DPP-9. A DPP-4 é a principal enzima envolvida na degradação rápida das hormonas incretinas, peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) e GIP (polipeptídeo insulinotrópico dependente da glucose), que são libertados pelo intestino e cujos níveis aumentam em resposta a uma refeição. O GLP-1 e o GIP aumentam a biossíntese da insulina e a secreção das células beta pancreáticas, sendo que o GLP-1 também inibe a secreção de glucagom e a produção hepática de glucose. Por conseguinte, a alogliptina melhora o controlo glicémico através de um mecanismo dependente da glucose, pelo que a libertação de insulina é potenciada e os níveis de glucagom são suprimidos quando os níveis de glucose estão altos.

Eficácia clínica

A alogliptina foi estudada em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com a metformina ou uma tiazolidinediona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou uma sulfonilureia, ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).

A administração de 25 mg de alogliptina em doentes com diabetes mellitus tipo 2 produziu inibição máxima da DPP-4 em 1 a 2 horas e excedeu 93% desta, tanto depois de uma dose única de 25 mg, como depois de 14 dias de tomas únicas diárias. A inibição da DPP-4 permaneceu acima dos 81% às 24 horas, após 14 dias de tratamento. Depois de ter sido obtida a média das concentrações de glucose às 4 horas pós-prandiais, e englobando o pequeno-almoço, o almoço e o jantar, 14 dias de tratamento com 25 mg de alogliptina resultaram numa redução média corrigida por placebo face ao valor basal de -35,2 mg/dl.

Uma dose de 25 mg de alogliptina, tanto em monoterapia como em associação com 30 mg de pioglitazona, demonstrou reduções significativas na glucose e no glucagom pós-prandiais, enquanto aumentou significativamente os níveis de GLP-1 ativo pós-prandial na Semana 16, comparativamente ao placebo ($p<0,05$). Além disso, 25 mg de alogliptina em monoterapia e em associação com 30 mg de pioglitazona produziu reduções estatisticamente significativas ($p<0,001$) nos triglicéridos totais na Semana 16, medido pela alteração de aumento pós-prandial da $AUC_{(0-8)}$ desde o início do estudo, comparativamente ao placebo.

Um total de 14.779 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 6.448 doentes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, participou num estudo clínico de fase 2 ou em 13 estudos clínicos de fase 3, de dupla ocultação, controlado por placebo ou substância ativa (incluindo o estudo de resultados cardiovasculares), para avaliar os efeitos da alogliptina no controlo glicémico e a sua segurança. Nestes estudos, 2.257 doentes tratados com alogliptina tinham idade ≥ 65 anos e 386 doentes tratados com alogliptina tinham idade ≥ 75 anos. Os estudos incluíram 5.744 doentes com compromisso renal ligeiro, 1.290 doentes com compromisso renal moderado e 82 doentes com compromisso renal grave/doença renal em fase terminal tratados com alogliptina.

De um modo geral, o tratamento com a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina administrada em monoterapia e como terapêutica de associação inicial ou adjuvante, melhorou o controlo glicémico. Isto foi determinado por reduções estatisticamente significativas e clinicamente relevantes na hemoglobina glicosilada (HbA1c) e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo desde o início ao fim do estudo. As reduções na HbA1c foram semelhantes nos diferentes subgrupos, incluindo compromisso renal, idade, género e índice de massa corporal, enquanto as diferenças entre as raças (p. ex., caucasiana e não-caucasiana) foram pequenas. Foram observadas também reduções clinicamente significativas na HbA1c, com 25 mg de alogliptina, comparativamente ao controlo, independentemente do tratamento de base no início do estudo. Uma HbA1c basal mais elevada esteve associada a uma maior redução na HbA1c. Geralmente, os efeitos da alogliptina no peso corporal e nos lípidos foram neutros.

Alogliptina em monoterapia
O tratamento com 25 mg de alogliptina, administrada uma vez por dia, resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo por placebo na Semana 26 (Tabela 3).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da metformina
A adição de 25 mg de alogliptina uma vez por dia à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.847 mg) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (44,4%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (18,3%) na Semana 26 ($p<0,001$).

A adição de alogliptina 25 mg, uma vez por dia, à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.835 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c na Semana 52 e na Semana 104. Na semana 52, a redução de HbA1c pela alogliptina 25 mg mais metformina (-0,76%, Tabela 4) foi semelhante à produzida pela glipizida (dose média = 5,2 mg) mais terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.824 mg; -0,73%). Na semana104, a redução de HbA1c pela alogliptina 25 mg mais metformina (-0,72%, Tabela 4) foi superior à produzida pela glipizida mais metformina (-0,59%). Na semana 52, a alteração média, desde o início do estudo, nos níveis plasmáticos de glucose em jejum para a alogliptina 25 mg e metformina foi significativamente maior do que a da glipizida e metformina ($p<0,001$). Na Semana 104, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum para a alogliptina 25 mg e metformina foi de -3,2 mg/dl relativamente a 5,4 mg/dl para a gliptizida e metformina. Mais doentes que receberam alogliptina 25 mg e metformina (48,5%) atingiram o objetivo dos níveis de HbA1c de ≤ 7,0% em comparação com os que receberam gliptizida e metformina (42,8%) ($p=0,004$).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma sulfonilureia
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com gliburida (dose média = 12,2 mg) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). A alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26 para a dose de 25 mg de alogliptina revelou uma redução de 8,4 mg/dl, comparativamente a um aumento de 2,2 mg/dl com o placebo. Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (34,8%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (18,2%) na Semana 26 (p=0,002).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com pioglitazona (dose média = 35,0 mg, com ou sem metformina ou uma sulfonilureia) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Foram também observadas reduções clinicamente significativas da HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina ou uma sulfonilureia. Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (49,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (34,0%) na Semana 26 (p=0,004).

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona com metformina
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com 30 mg de pioglitazona e cloridrato de metformina (dose média = 1.867,9 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c, na Semana 52, que foram, simultaneamente não inferiores, e estatisticamente superiores às produzidas pela terapêutica com 45 mg de pioglitazona e cloridrato de metformina (dose média = 1.847,6 mg; Tabela 4). As reduções significativas na HbA1c, observadas com 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina, foram consistentes durante todo o período de tratamento de 52 semanas, comparativamente a 45 mg de pioglitazona e metformina (p<0,001 em todos os pontos temporais). Além disso, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 52 para a dose de 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina foi significativamente superior à de 45 mg de pioglitazona e metformina (p<0,001). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina (33,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de ≤7,0%, comparativamente aos que receberam 45 mg de pioglitazona e metformina (21,3%) na Semana 52 (p<0,001).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da insulina (com ou sem metformina)
A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com insulina (dose média = 56,5 UI, com ou sem metformina) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 3). Foram também observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina. Mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (7,8%) atingiram os níveis alvo de HbA1c ≤7,0%, comparativamente aos que receberam placebo (0,8%) na Semana 26.

Tabela 3: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina na Semana 26 num estudo controlado por placebo (FAS, LOCF)			
Estudo	**HbA1c basal média (%) (DP)**	**Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)† (EP)**	**Alteração corrigida para o placebo desde o início do estudo na HbA1c (%)† (IC bilateral a 95%)**
Estudo controlado por placebo em monoterapia			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia (n=128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
Estudos controlados por placebo como terapêutica adjuvante de associação			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma sulfonilureia (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona ± metformina ou uma sulfunilureia (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)

FAS = análise de todo o conjunto
LOCF = última observação realizada
† Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais
* p<0,001 comparado com placebo ou placebo+tratamento de associação

Tabela 4: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina num estudo controlado por substância ativa (PPS, LOCF)			
Estudo	**HbA1c basal média (%) (DP)**	**Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)† (EP)**	**Alteração corrigida para o tratamento desde o início do estudo na HbA1c (%)† (IC unilateral)**
Estudos com terapêutica adjuvante de associação			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina *versus* uma sulfonilureia + metformina			
Alteração na Semana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito, 0,059)
Alteração na Semana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito; -0,006)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona + metformina *versus* uma tiazolidinediona titulada + metformina			
Alteração na Semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito; -0,35)
Alteração na Semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito; -0,28)

PPS = conjunto segundo o protocolo
LOCF = última observação realizada
* Não inferioridade e superioridade estatisticamente demonstradas
† Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais

Doentes com compromisso renal
A eficácia e segurança das doses recomendadas de alogliptina foram investigadas separadamente num subgrupo de doentes com diabetes mellitus tipo 2 e compromisso renal grave/ doença renal em fase terminal, num estudo controlado por placebo (59 doentes com alogliptina e 56 doentes com placebo durante 6 meses) tendo sido consideradas como sendo consistentes com o perfil obtido nos doentes com função renal normal.

Idosos (idade ≥ 65 anos)
A eficácia da alogliptina nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 e idade ≥ 65 anos durante uma análise combinada de cinco estudos controlados por placebo de 26 semanas foi consistente com a eficácia observada nos doentes com idade < 65 anos.

Além disso, o tratamento com 25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c na Semana 52, que foram semelhantes às produzidas por glipizida (dose média = 5,4 mg). De uma forma importante, apesar de a alogliptina e glipizida registarem alterações semelhantes de HbA1c e níveis plasmáticos de glucose em jejum desde o início do estudo, os episódios de hipoglicemia foram consideravelmente menos frequentes nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina (5,4%), comparativamente com os que receberam glipizida (26,0%).

Segurança clínica

Segurança cardiovascular
Numa análise combinada dos dados de 13 estudos, as incidências globais de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal foram comparáveis nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo.

Além disso, foi realizado um estudo de segurança, prospetivo e aleatorizado, de resultados cardiovasculares, que contou com a participação de 5.380 doentes com elevado risco cardiovascular subjacente, para examinar o efeito da alogliptina comparativamente ao placebo (quando adicionada de acordo com o padrão de cuidados) sobre eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE), incluindo o tempo até à primeira ocorrência de qualquer evento no composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal em doentes com um evento coronário agudo recente (15 a 90 dias). No início do estudo,, a idade média dos doentes era de 61 anos, a duração média da diabetes era de 9,2 anos e a média de HbA1c era de 8,0%.

O estudo demonstrou que a alogliptina não fez aumentar o risco de desenvolver MACE relativamente ao placebo [Razão de risco: 0,96; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,16]. No grupo da alogliptina, 11,3% dos doentes sofreram um MACE relativamente a 11,8% dos doentes no grupo do placebo.

Tabela 5. Notificações de MACE em estudo de resultados cardiovasculares

	Número de doentes (%)	
	Alogliptina 25 mg	**Placebo**
	N=2.701	N=2.679
Parâmetro de avaliação secundário de composto principal [Primeiro evento de morte CV, EM não fatal e AVC não fatal]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Morte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Enfarte do miocárdio não fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
AVC não fatal	29 (1,1)	32 (1,2)

*No geral participaram 153 indivíduos (5,7%) no grupo da alogliptina e 173 indivíduos (6,5%) no grupo do placebo que morreram (mortalidade por todo o tipo de causas)

Houve 703 doentes que registaram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário composto MACE (primeiro evento de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal e revascularização urgente devido a situação instável de angina de peito). No grupo da alogliptina, 12,7% (344 indivíduos) sofreram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário MACE relativamente a 13,4% (359 indivíduos) no grupo do placebo [Razão de risco =0,95; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,14].

Hipoglicemia
Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi inferior nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina do que nos doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% e 6,2%, respetivamente). A maioria destes episódios foi de intensidade ligeira a moderada. A incidência global de episódios de hipoglicemia grave foi comparável nos doentes tratados com 25 mg ou 12,5 mg de alogliptina e menor que a incidência nos doentes tratados com controlo ativo ou placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% e 0,4%, respetivamente). No estudo prospetivo aleatorizado e controlado de resultados cardiovasculares, os eventos de hipoglicemia referidos pelo investigador foram semelhantes em doentes que receberam placebo (6,5%) e nos doentes que receberam alogliptina (6,7%) além de cuidados-padrão.

Num ensaio clínico da alogliptina em monoterapia, a incidência de hipoglicemia foi semelhante à do placebo e inferior à do placebo noutro ensaio como adjuvante de uma sulfonilureia.

Foram observadas taxas mais elevadas de hipoglicemia com uma terapêutica tripla com tiazolidinediona e metformina e em associação com insulina, conforme observado com outros inibidores da DPP-4.

Os doentes (idade ≥ 65 anos) com diabetes mellitus tipo 2 são considerados mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia do que os doentes com idade < 65 anos. Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi semelhante nos doentes com idade ≥ 65 anos tratados com 25 mg de alogliptina (3,8%) e nos doentes com idade < 65 anos (3,6%).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vipidia em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da alogliptina demonstrou ser semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da alogliptina é aproximadamente 100%.

A administração com uma refeição com elevado teor de gordura não resultou em qualquer alteração na exposição total e máxima à alogliptina. Por conseguinte, Vipidia pode ser administrado com ou sem alimentos.

Após a administração de doses orais únicas até 800 mg em indivíduos saudáveis, a alogliptina foi absorvida rapidamente com concentrações plasmáticas máximas a ocorrer 1 a 2 horas (T_{max} mediana) após a administração.

Não foi observada qualquer acumulação clinicamente relevante após administração múltipla quer em indivíduos saudáveis quer em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

A exposição total e máxima à alogliptina aumentou proporcionalmente com doses únicas de 6,25 mg até 100 mg de alogliptina (cobrindo o intervalo posológico terapêutico). O coeficiente de variação interindividual da AUC da alogliptina foi baixo (17%).

Distribuição

Após uma dose intravenosa única de 12,5 mg de alogliptina em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição durante a fase terminal foi 417 litros, o que indica que o fármaco foi bem distribuído nos tecidos.

A alogliptina liga-se em 20-30% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A alogliptina não sofre metabolismo extenso; 60-70% da dose é excretada como fármaco inalterado na urina.

Foram detetados dois metabolitos menores após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C]: alogliptina N-desmetilada, M-I (<1% do composto de origem), e alogliptina N-acetilada, M-II (<6% do composto de origem). O M-I é um metabolito ativo e é um inibidor altamente seletivo da DPP-4 semelhante à alogliptina; o M-II não apresenta qualquer atividade inibidora em relação à DPP-4 ou a

outras enzimas relacionadas com a DPP. Os dados *in vitro* indicam que os CYP2D6 e CYP3A4 contribuem para o metabolismo limitado da alogliptina.

Estudos *in vitro* indicam que a alogliptina não induz os CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 e não inibe os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina. Estudos *in vitro* demonstraram que a alogliptina é um indutor ligeiro de CYP3A4, mas a alogliptina não demonstrou induzir o CYP3A4 em estudos *in vivo.*

Em estudos *in vitro*, a alogliptina não foi um inibidor dos seguintes transportadores renais: OAT1, OAT3 e OCT2.

A alogliptina existe predominantemente como enantiómero-(R) (>99%) e sofre pouca ou nenhuma conversão quiral *in vivo* para o enantiómero-(S). O enantiómero-(S) não é detetável a doses terapêuticas.

Eliminação

A alogliptina foi eliminada com uma semivida ($T_{1/2}$) terminal média de aproximadamente 21 horas.

Após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C], 76% da radioatividade total foi eliminada na urina e 13% foi recuperada nas fezes.

A depuração renal média da alogliptina (170 ml/min) foi maior que a taxa média de filtração glomerular estimada (aproximadamente 120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa.

Dependência temporal

A exposição total ($AUC_{(0\text{-inf})}$) à alogliptina após administração de uma dose única foi semelhante à exposição durante o intervalo de uma dose ($AUC_{(0\text{-}24)}$) após 6 dias de uma administração única diária. Isto indica não-dependência temporal na cinética da alogliptina após administração múltipla.

Populações especiais

Compromisso renal
Uma dose única de 50 mg de alogliptina foi administrada a 4 grupos de doentes com diversos níveis de compromisso renal (depuração da creatinina (CrCL) utilizando a fórmula de *Cockcroft-Gault*): ligeiro (CrCl >50 a ≤80 ml/min), moderado (CrCl ≥30 a ≤50 ml/min), grave (CrCl <30 ml/min) e doença renal em fase terminal sujeita a hemodiálise.

Foi observado um aumento aproximado de 1,7 vezes na AUC da alogliptina nos doentes com compromisso renal ligeiro. No entanto, como a distribuição dos valores da AUC da alogliptina nestes doentes situou-se no mesmo intervalo que nos indivíduos de controlo, não é necessário qualquer ajuste posológico para os doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 4.2).

Nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal em hemodiálise, observou-se um aumento na exposição sistémica à alogliptina de aproximadamente 2 e 4 vezes, respetivamente. (Os doentes com doença renal em fase terminal foram sujeitos a hemodiálise imediatamente após a administração da alogliptina. Com base nas concentrações médias do dialisado, aproximadamente 7% do fármaco foi removido durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, para manter as exposições sistémicas à alogliptina semelhantes às observadas nos doentes com função renal normal, devem ser utilizadas doses inferiores de alogliptina em doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
A exposição total a alogliptina foi aproximadamente 10% inferior e a exposição máxima foi aproximadamente 8% inferior nos doentes com compromisso hepático moderado, comparativamente a indivíduos de controlo. A magnitude destas reduções não foi considerada clinicamente relevante. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (de 5 a 9 na escala de *Child-Pugh*). A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de *Child-Pugh*, ver secção 4.2).

Idade, género, raça, peso corporal
A idade (65-81 anos), o género, a raça (caucasiana, negra e asiática) e peso corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da alogliptina. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

População pediátrica
A farmacocinética da alogliptina em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicologia.

O nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) nos estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em ratos e cães, até 26 e 39 semanas de duração, respetivamente, produziu margens de exposição que foram aproximadamente 147 e 227 vezes maiores, respetivamente, que a exposição no ser humano com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina.

A alogliptina não foi genotóxica numa bateria padrão de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo.*

A alogliptina não foi carcinogénica em estudos de carcinogenicidade de 2 anos, realizados em ratos e ratinhos. Foi observada hiperplasia das células de transição mínima a ligeira na bexiga de ratos do sexo masculino, na dose mais baixa utilizada (27 vezes a exposição humana) sem que se estabelecesse um NOEL (nível de efeitos não observados) definido.

Não foram observados quaisquer efeitos adversos da alogliptina na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário precoce nos ratos até uma exposição sistémica muito acima da exposição humana na dose recomendada. Apesar de a fertilidade não ter sido afetada, foi observado um aumento estatístico ligeiro no número de espermatozoides anómalos nos machos, numa exposição muito acima da exposição humana na dose recomendada.

Ocorreu transferência de alogliptina através da placenta nos ratos.

A alogliptina não foi teratogénica nos ratos ou nos coelhos com uma exposição sistémica no NOAEL muito acima da exposição humana na dose recomendada. As doses mais elevadas de alogliptina não foram teratogénicas, mas resultaram em toxicidade materna e estiveram associadas a atraso e/ou falta de ossificação dos ossos e a redução do peso corporal dos fetos.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos, as exposições muito acima da exposição humana na dose recomendada não prejudicaram o embrião em desenvolvimento nem afetaram o crescimento e desenvolvimento da cria. As doses mais elevadas de alogliptina reduziram o peso corporal da cria e causaram alguns efeitos no desenvolvimento, considerados secundários ao baixo peso corporal.

Os estudos realizados em ratos lactantes indicam que a alogliptina é excretada no leite.

Não foram observados quaisquer efeitos relacionados com a alogliptina nos ratos jovens após administração de doses repetidas durante 4 e 8 semanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Macrogol 8000

Tinta de impressão

Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloreto de polivinil (PVC) com película de alumínio destacável. Apresentações: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/844/019-027, 030

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 6,25 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 6,25 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipidia 6,25 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 6,25 mg comprimidos

alogliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 12,5 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipidia 12,5 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 12,5 mg comprimidos

alogliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 25 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Vipidia 25 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 25 mg comprimidos

alogliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vipidia 25 mg comprimidos revestidos por película
Vipidia 12,5 mg comprimidos revestidos por película
Vipidia 6,25 mg comprimidos revestidos por película
Alogliptina

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vipidia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Vipidia
3. Como tomar Vipidia
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vipidia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vipidia e para que é utilizado

Vipidia contém a substância ativa alogliptina, que pertence a um grupo de medicamentos chamados "antidiabéticos orais". É utilizado para baixar os níveis de glicemia (açúcar no sangue) nos adultos com diabetes tipo 2. A diabetes tipo 2 também é chamada de diabetes mellitus não insulino-dependente ou DMNID.

Vipidia atua ao aumentar os níveis de insulina depois de uma refeição e ao reduzir a quantidade de açúcar no organismo. Deve ser tomado juntamente com outros medicamentos antidiabéticos, que o seu médico lhe receitará, como as sulfonilureias (p. ex., a glipizida, a tolbutamida, a glibenclamida), a metformina e/ou as tiazolidinedionas (p. ex., a pioglitazona) e a metformina e/ou insulina.

Vipidia é tomado quando o seu nível de açúcar no sangue não pode ser controlado adequadamente com dieta, exercício físico e um ou mais destes medicamentos antidiabéticos orais. É importante que continue a tomar outra medicação antidiabética e continue a seguir os conselhos sobre dieta e exercício físico que o seu enfermeiro ou médico lhe deu.

2. O que precisa de saber antes de tomar Vipidia

Não tome Vipidia:
- se tem alergia à alogliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve alguma reação alérgica grave a qualquer outro medicamento semelhante que tome para controlar o nível de açúcar no sangue. Os sintomas de uma reação alérgica grave podem incluir: erupção na pele, manchas vermelhas salientes na pele (urticária), inchaço do rosto, lábios, língua e garganta que pode causar dificuldade em respirar ou engolir.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vipidia:

- se tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina).
- se tem cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o organismo não consegue decompor a glucose porque não há insulina suficiente). Os sintomas incluem sede excessiva, aumento da frequência urinária, perda de apetite, náuseas ou vómitos e rápida perda de peso.
- se está a tomar um medicamento antidiabético conhecido por sulfonilureia (p. ex., glipizida, tolbutamida, glibenclamida) ou insulina. O seu médico pode querer reduzir a sua dose de sulfonilureia ou insulina quando toma qualquer um deles com Vipidia, de modo a evitar um nível demasiado baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia).
- se tem uma doença nos rins, ainda pode tomar este medicamento, mas o seu médico pode reduzir a dose.
- se tem uma doença de fígado.
- se tem insuficiência cardíaca.
- se teve reações alérgicas a quaisquer outros medicamentos que toma para controlar a quantidade de açúcar no sangue. Os sintomas podem incluir comichão generalizada e sensação de calor, afetando especialmente a cabeça (couro cabeludo), a boca, a garganta, as palmas das mãos e plantas dos pés (síndrome de Stevens-Johnson).
- se está a tomar insulina ou outro medicamento antidiabético, o seu médico poderá querer reduzir a sua dose do outro medicamento antidiabético ou insulina, quando toma qualquer um deles com Vipidia, de modo a evitar um nível demasiado baixo de açúcar no sangue.
- se tem ou tiver tido uma doença do pâncreas

Crianças e adolescentes
Vipidia não é recomendado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, dada a inexistência de dados nestes doentes.

Outros medicamentos e Vipidia
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não há experiência de utilização de Vipidia em mulheres grávidas ou durante a amamentação. Vipidia não deve ser utilizado durante a gravidez ou a amamentação, a não ser que o seu médico considere que é claramente necessário.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Desconhece-se se Vipidia afeta a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tomar Vipidia em associação com medicamentos denominados sulfonilureias, insulina ou em terapêutica de associação com tiazolidinediona mais metformina pode causar níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Vipidia

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico receitar-lhe-á Vipidia juntamente com um ou mais medicamentos para controlar o seu nível de açúcar no sangue. O seu médico informá-lo-á se precisar de alterar a dose dos outros medicamentos que toma.

A dose recomendada de Vipidia é 25 mg, uma vez ao dia.

Doentes com doença renal
Se tiver doença renal, o seu médico pode prescrever-lhe uma dose reduzida. Esta pode ser 12,5 mg ou 6,25 mg, uma vez ao dia, dependendo da gravidade da sua doença renal.

Doentes com doença de fígado
Se a função do seu fígado estiver ligeira ou moderadamente reduzida, a dose recomendada de Vipidia é 25 mg, uma vez ao dia. Este medicamento não é recomendado a doentes com uma função hepática gravemente reduzida, dada a inexistência de dados nestes doentes.

Engula o(s) seu(s) comprimido(s) inteiro(s) com água. Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos.

Se tomar mais Vipidia do que deveria
Se tomar mais comprimidos do que deveria, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, contacte ou dirija-se imediatamente à Urgência mais próxima. Leve este folheto ou alguns comprimidos consigo para que o médico saiba exatamente o que foi tomado.

Caso se tenha esquecido de tomar Vipidia
Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Vipidia
Não pare de tomar Vipidia sem antes consultar o seu médico. Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir quando para de tomar Vipidia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

PARE de tomar Vipidia e contacte imediatamente o médico se sentir algum dos seguintes **efeitos secundários graves:**

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):
- **Uma reação alérgica.** Os sintomas podem incluir: uma erupção cutânea, urticária, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, do rosto, da garganta e da língua, e sensação de desmaio.
- **Uma reação alérgica grave**: lesões de pele ou manchas na sua pele, que podem evoluir para uma ferida rodeada por anéis pálidos ou vermelhos, formação de bolhas e/ou descamação da pele possivelmente com sintomas como comichão, febre, mal-estar geral, dores nas articulações, problemas de visão, ardor, dor ou comichão nos olhos e feridas na boca (Síndrome de Stevens-Johnson e Eritema multiforme).
- **Dor intensa e persistente** no abdomen (região do estômago), que pode estender-se para as costas, assim como originar náuseas e vómitos, uma vez que pode ser sinal de um pâncreas inflamado (pancreatite).

Também deve **falar com o seu médico** se sentir os seguintes efeitos secundários:
Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- **Sintomas de baixo nível de açúcar no sangue** (hipoglicemia) podem ocorrer quando Vipidia é tomado em associação com insulina ou sulfonilureias (p. ex., glipizida, tolbutamida, glibenclamida). ***Os sintomas podem incluir*:** tremores, suores, ansiedade, visão turva,

formigueiro nos lábios, palidez, alterações de humor ou sentir-se confuso. O seu açúcar no sangue pode descer abaixo do nível normal, mas pode subir novamente com a ingestão de açúcar. É recomendado que ande sempre com pacotinhos de açúcar, rebuçados, bolachas ou sumo de fruta açucarado.

- Sintomas idênticos aos de uma constipação, como dor de garganta, nariz entupido ou com corrimento,
- Erupção na pele
- Comichão na pele
- Dor de cabeça
- Dor de estômago
- Diarreia
- Indigestão, azia

Desconhecido:

- Problemas de fígado, tais como náuseas ou vómitos, dor de estômago, cansaço invulgar ou inexplicável, perda de apetite, urina escura ou amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vipidia

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vipidia

- A **substância ativa** é alogliptina.

Cada comprimido de 25 mg contém benzoato de alogliptina equivalente a 25 mg de alogliptina.

- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol 8000, goma laca e óxido de ferro preto (E172).

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

- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), macrogol 8000, goma laca e óxido de ferro preto (E172).

Cada comprimido de 6,25 mg contém benzoato de alogliptina equivalente a 6,25 mg de alogliptina.
- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol 8000, goma laca e óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Vipidia e conteúdo da embalagem
- Vipidia 25 mg comprimidos revestidos por película contém comprimidos revestidos por película vermelho claros, ovais (aproximadamente, 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura) e biconvexos com "TAK" e "ALG-25" impressos a cinzento numa das faces.
- Vipidia 12,5 mg comprimidos revestidos por película contém comprimidos revestidos por película amarelos, ovais (aproximadamente, 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura) e biconvexos com "TAK" e "ALG-12.5" impressos a cinzento numa das faces.
- Vipidia 6,25 mg comprimidos revestidos por película contém comprimidos revestidos por película rosa claro, ovais (aproximadamente, 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura) e biconvexos com "TAK" e "ALG-6.25" impressos a cinzento numa das faces.

Vipidia está disponível em embalagens com blisters contendo 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

Fabricante
Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Lietuva
"Takeda" UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel: +45 46 77 11 11

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα
ΤΑΚΕΔΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Tel: +30 210 6729570
gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France
Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος
Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge
Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges m.b.H
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska
Takeda Polska Sp. z o.o
tel. +48 22 608 13 00

Portugal
Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland
Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Tel. +358 20 746 5000

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para o Vipidia, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Uma análise de 22 casos de eritema mulitforme notificados como reações adversas graves para medicamentos contendo alogliptina indicou que a relação entre o evento e alogliptina parece provável, uma vez que existiram 7 casos graves, sem fatores de confusão, e 16 dos 22 casos graves relataram uma re-exposição positiva. Adicionalmente, são conhecidas reacções cutâneas esfoliativas para os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP4).

Os distúrbios cutâneos esfoliativos em geral, incluindo o Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), já se encontram listados nas secções 4.8 dos RCMs de Incresync, Vipdomet e Vipidia. No entanto, uma vez que o eritema multiforme difere do SJS no que diz respeito ao padrão clínico e etiologia, solicita-se ao titular da AIM que adicione "eritema multiforme" à tabela de reações adversas da secção 4.8 do RCM. Adicionalmente, o texto sobre hipersensibilidade na secção 4.4 deve ser adaptado.

Assim, tendo em consideração os dados disponíveis sobre o eritema multiforme, o PRAC considerou que as alterações às informações do medicamento tinham fundamento. O CHMP concorda com as conclusões científicas efetuadas pelo PRAC e recomendou alterações ao RCM e ao Folheto Informativo em conformidade.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao Vipidia, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do medicamento contendo a substância ativa alogliptina é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

Excipiente com efeito conhecido:
Cada cápsula contém 19 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula com corpo verde-claro e tampa cor de azeitona, contendo uma massa cerosa bege esbranquiçada e um comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pravafenix é indicado, enquanto complemento a tratamento dietético e outros tratamentos não farmacológicos (ex.: exercício, redução do peso), para o tratamento de hiperlipidemia mista em doentes adultos com alto risco cardiovascular para reduzir os triglicéridos e aumentar o colesterol HDL quando os níveis de colesterol LDL estão adequadamente controlados devido ao tratamento com 40 mg de pravastatina em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Antes de iniciar o tratamento com Pravafenix, as causas secundárias da dislipidemia combinada devem ser excluídas e os doentes devem ser colocados sob uma dieta padrão para a redução do colesterol e dos triglicéridos, que deve ser continuada durante o tratamento.

<u>Posologia</u>
A dose recomendada é de uma cápsula por dia. As restrições dietéticas implementadas antes da terapêutica devem ser continuadas.

A resposta à terapêutica deve ser monitorizada por determinação dos valores dos lípidos séricos. É habitual observar-se uma redução rápida dos níveis de lípidos séricos após o tratamento com Pravafenix. Porém, este deve ser suspenso no caso de não se obter uma resposta adequada no prazo de três meses.

<u>Populações especiais</u>
Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)
O início do tratamento com Pravafenix deve ser decidido após a avaliação da função renal (ver secção 4.4 Doenças renais e urinárias). Os dados de segurança disponíveis relativos à utilização de Pravafenix em doentes com >75 anos de idade são limitados e devem ser tomadas precauções.

Compromisso renal

Pravafenix é contra-indicado em doentes com compromisso renal moderado a grave (definido como depuração da creatinina < 60 ml/min) (ver secção 4.3.)
Não deverão ser necessárias quaisquer alterações à posologia em doentes com compromisso renal ligeiro.

Afecção hepática
Pravafenix não é recomendado em doentes com afecção hepática moderada e é contra-indicado em doentes com afecção hepática grave (ver secção 4.3.). Não são necessários ajustes de posologia em doentes com afecção hepática ligeira.

População pediátrica (< 18 anos de idade)
Não existe utilização relevante de Pravafenix na população pediátrica (< 18 anos) para indicação de dislipidemia mista (ver secção 4.3).

Modo de administração
Via oral.
A dose recomendada é de uma cápsula por dia tomada ao jantar. Sendo menos bem absorvido em jejum, Pravafenix deve ser tomado com alimentos (ver secções 4.5. e 5.2).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Afecção hepática grave, incluindo cirrose biliar ou doença hepática activa, incluindo aumentos persistentes não explicáveis dos testes da função hepática (incluindo aumento das transaminases séricas) superiores a três vezes o limite superior do normal (LSN) (ver secção 4.4).
- Crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos).
- Compromisso renal moderado a grave (definido como uma depuração estimada da creatinina < 60 ml/min).
- Fotoalergia ou reacção fototóxica conhecida durante o tratamento com fibratos ou cetoprofeno.
- Doença da vesícula biliar (ver secção 4.4).
- Pancreatite crónica ou aguda, exceptuando pancreatite aguda devido a hipertrigliceridemia grave (ver secção 4.4).
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).
- História pessoal de miopatia e/ou rabdomiólise com estatinas e/ou fibratos ou aumento confirmado da creatina fosfoquinase (CK) superior a cinco vezes o LSN no tratamento prévio com estatina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As propriedades farmacocinéticas de Pravafenix não são completamente idênticas às da administração concomitante das monoterapias existentes, quando tomado com uma refeição rica em gordura ou em jejum. Os doentes não devem mudar de uma administração conjunta livre da preparação de fenofibrato e pravastatina para Pravafenix (ver secção 5.2.).

Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Tal como sucede com outras substâncias redutoras dos lípidos, a pravastatina ou o fenofibrato foram associados ao início de mialgia, miopatia e, muito raramente, rabdomiólise, com ou sem compromisso renal secundário. A rabdomiólise é uma patologia aguda potencialmente fatal do músculo esquelético que pode desenvolver-se em qualquer altura do tratamento e que é caracterizada por destruição maciça do músculo, associada a um grande aumento da CK (habitualmente > 30 ou 40 vezes o LSN), conduzindo a mioglobinúria.

O risco de toxicidade muscular aumenta quando um fibrato e um inibidor da redutase da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) são administrados em conjunto. A miopatia deve ser considerada em qualquer doente que apresente sintomas musculares não explicáveis, tais como dor ou sensibilidade, fraqueza muscular ou cãibras musculares. Em tais casos, os níveis de CK devem ser medidos (ver abaixo).

Por conseguinte, o potencial perfil de benefício/risco de Pravafenix deve ser avaliado cuidadosamente antes do início do tratamento e os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais de toxicidade muscular. Alguns factores de predisposição, como idade > 70, compromisso renal, afecção hepática, hipotiroidismo, história pessoal de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato, história pessoal ou familiar de distúrbios musculares hereditários ou consumo excessivo de álcool, podem aumentar o risco de toxicidade muscular e, por conseguinte, a medição da CK é indicada antes do início da terapêutica de associação nestes doentes (ver abaixo).

A pravastatina não deve ser coadministrada por via sistémica com o ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes que receberam esta associação (ver secção 4.5). Em doentes cuja utilização do ácido fusídico por via sistémica é considerada essencial, o tratamento com estatinas deverá ser interrompido durante o tempo de tratamento com o ácido fusídico. O doente deve ser aconselhado a procurar um médico imediatamente se sentir qualquer sintoma de dor muscular, fraqueza ou sensibilidade.

A terapia com estatinas pode ser reintroduzid sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, em que é necessária a administração por via sistémica prolongada de ácido fusídico, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade de coadministração de pravastatina e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob supervisão médica.

Antes do início do tratamento
Os níveis de CK devem ser medidos antes do início da terapêutica. Os níveis iniciais de CK podem também ser úteis como referência no caso de um aumento posterior durante a terapêutica de associação. Quando medidos, os níveis de CK devem ser interpretados no contexto de outros factores potenciais que podem causar danos musculares transitórios, tais como exercício intenso ou traumatismo muscular, e repetidos, se necessário.

Se, antes do início do tratamento, os níveis de CK estiverem significativamente elevados, > 5 vezes o LSN, os resultados devem ser controlados ao fim de 5 a 7 dias. Caso esses níveis se confirmem, o tratamento não deve ser de forma alguma iniciado (ver secção 4.3).

Durante o tratamento
A monitorização de rotina da CK é sistematicamente recomendada todos os 3 meses, durante os primeiros 12 meses da terapêutica de associação e, depois desse período inicial, deve ser deixada à consideração do médico.
Os doentes devem ser aconselhados a informar imediatamente caso sintam dor muscular não explicável, sensibilidade, fraqueza ou cãibras. Nestes casos, os níveis de CK devem ser medidos.

Se se detectar e confirmar um aumento acentuado do nível de CK (> 5 vezes o LSN), a terapêutica com Pravafenix deve ser suspensa. A suspensão do tratamento deve também ser ponderada se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (quaisquer que sejam os níveis de CK). Caso se suspeite de uma doença muscular hereditária nesses doentes, não se recomenda o reinício da terapêutica com Pravafenix.

Foram notificados casos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM - imune-mediated necrotizing myopathy) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Afecções hepatobiliares
Tal como sucede com outros medicamentos redutores dos lípidos, foram notificados aumentos moderados dos níveis das transaminases em alguns doentes tratados com pravastatina ou fenofibrato. Na maior parte dos casos, os níveis das transaminases hepáticas voltaram aos seus valores iniciais sem ser necessário suspender o tratamento.
Recomenda-se a monitorização dos níveis das transaminases todos os 3 meses, durante os 12 primeiros meses de tratamento e, depois desse período inicial, a mesma deve ser deixada à consideração do médico.
Deve ser dada especial atenção aos doentes que desenvolvem um aumento dos níveis das transaminases e a terapêutica deve ser suspensa se os aumentos da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) excederem 3 vezes o LSN e assim se mantiverem.
É aconselhada precaução quando Pravafenix é administrado a doentes com história de doença hepática ou de consumo excessivo de álcool.

Pancreatite
Foi notificada pancreatite em doentes a tomar fenofibrato ou pravastatina (ver secções 4.3). Esta ocorrência pode representar uma falha da eficácia em doentes com hipertrigliceridemia grave, um efeito directo do medicamento, ou um fenómeno secundário mediado pela formação de cálculos ou lamas no tracto biliar, que resultam na obstrução do canal biliar comum.

Doenças renais e urinárias
Pravafenix é contra-indicado no compromisso renal moderado a grave (secção 4.3).
Recomenda-se a avaliação sistemática da depuração estimada da creatinina no início do tratamento e todos os 3 meses, durante os 12 primeiros meses da terapêutica de associação e, depois desse período, a mesma deve ser deixada à consideração do médico.

O tratamento deve ser suspenso no caso de uma depuração estimada da creatinina < 60 ml/min.

Doença pulmonar intersticial
Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, sobretudo no caso da terapêutica a longo prazo (ver secção 4.8). As características de apresentação podem incluir dispneia, tosse não-produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). No caso de suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial pelo doente, a terapêutica com Pravafenix deve ser suspensa.

Colelitíase
O fenofibrato pode aumentar a excreção do colesterol pela bílis, causando potencialmente colelitíase. No caso de suspeita de colelitíase, estão indicados exames à vesícula biliar. Pravafenix deve ser suspenso se forem encontrados cálculos biliares.

Acontecimentos venotromboembólicos
No estudo FIELD, foi notificado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7 % no grupo do placebo *versus* 1,1 % no grupo do fenofibrato; p=0,022) e um aumento estatisticamente não significativo da trombose venosa profunda (placebo 1,0 % 48/4900 doentes) *versus* fenofibrato – 1,4 % (67/4895); p=0,074. O risco aumentado de acontecimentos trombóticos venosos pode estar relacionado com o nível aumentado de homocisteína, um factor de risco para a trombose e outros factores não identificados. Não é claro o significado clínico destes dados. Por conseguinte, deverá ter-se precaução nos doentes com história de embolia pulmonar.

Diabetes Mellitus
Existe evidência que as estatinas aumentam os níveis de glucose no sangue, e em alguns doentes com risco aumentado de desenvolver diabetes, poderá se necessário um controlo antidiabético apropriado para a redução da hiperglicemia. Este risco, no entanto, é compensado pela redução do risco vascular produzida pelas estatinas, e por esta razão, o tratamento não deverá ser interrompido.

Estes doentes (glucose em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/L, IMC (índice de massa corporal) > 30 kg/m^2, triglicéridos aumentados, hipertensão) deverão ser monitorizados bioquímica e clinicamente de acordo com as *guidelines* nacionais.

Lactose
Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos formais de interacção para Pravafenix; contudo, a utilização concomitante das substâncias activas em doentes em estudos clínicos não resultou em quaisquer interacções inesperadas. As seguintes observações reflectem as informações disponíveis sobre as substâncias activas individuais (fenofibrato e pravastatina).

Interacções relevantes para a pravastatina
Colestiramina/Colestipol
A administração concomitante resultou numa diminuição de aproximadamente 40 a 50 % da biodisponibilidade da pravastatina. Não houve redução clinicamente significativa da biodisponibilidade ou do efeito terapêutico quando a pravastatina foi administrada uma hora antes ou quatro horas após a colestiramina ou uma hora antes do colestipol.

Ciclosporina
A administração concomitante de pravastatina e ciclosporina conduz a um aumento, de aproximadamente 4 vezes, da exposição sistémica à pravastatina. Nalguns doentes, contudo, pode ser maior o aumento da exposição à pravastatina. É recomendada a monitorização clínica e bioquímica dos doentes que recebem esta associação.

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450
A pravastatina não é metabolizada de forma clinicamente significativa pelo sistema do citocromo P450. É por este facto que os medicamentos que são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 ou que são inibidores desse sistema podem ser incluídos num regime posológico estável de pravastatina sem causar alterações significativas dos níveis plasmáticos da pravastatina, como tem sido observado com outras estatinas. A ausência de uma interacção farmacocinética significativa com a pravastatina foi especificamente demonstrada relativamente a vários medicamentos, em particular aqueles que são substratos/inibidores do CYP3A4, por exemplo, diltiazem, verapamil, itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease, sumo de toranja e inibidores do CYP2C9 (por exemplo, fluconazol).

Num de dois estudos de interacção com pravastatina e eritromicina foi observado um aumento estatisticamente significativo da área debaixo da curva (AUC) (70 %) e da $C_{máx}$ (121 %) da pravastatina. Num estudo semelhante com claritromicina foi observado um aumento estatisticamente significativo da AUC (110 %) e da $C_{máx}$ (127 %). Apesar de estas alterações serem menores, é aconselhada precaução na associação de pravastatina com eritromicina ou claritromicina.

Ácido Fusídico
A interação entre a pravastatina e o ácido fusídico pode levar a um aumento do risco de rabdomiólise. O risco de miopatia incluindo rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante por via sistémica de ácido fusídico e estatinas. A coadministração desta associação pode provocar o aumento das concentrações plasmáticas de ambos os agentes. O mecanismo desta interação (seja ela farmacodinâmica ou farmacocinética, ou ambas) é ainda desconhecido. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes que receberam esta associação.

Se for necessário o tratamento com o ácido fusídico, o tratamento com estatinas deverá ser interrompido durante o tempo de tratamento com o ácido fusídico. Ver também a seção 4.4.

Outros medicamentos
Em estudos de interacção não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na biodisponibilidade quando a pravastatina foi administrada com ácido acetilsalicílico, antiácidos (quando administrados uma hora antes da pravastatina), ácido nicotínico ou probucol.

Interacções relevantes para o fenofibrato
Resinas dos ácidos biliares
É habitual as resinas sequestradoras dos ácidos biliares reduzirem a absorção dos medicamentos e, quando as resinas são co-administradas, o fenofibrato deve ser tomado 1 hora antes, ou 4 a 6 horas depois da resina, de modo a não impedir a absorção do fenofibrato.

Anticoagulantes orais
O fenofibrato melhora o efeito dos anticoagulantes orais e pode aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se que a dose de anticoagulantes seja reduzida em cerca de um terço no início do tratamento e, depois, gradualmente ajustada, se necessário, de acordo com a monitorização da INR (Razão Normalizada Internacional). Por conseguinte, esta associação não é recomendada.

Ciclosporina
Foram notificados alguns casos graves de insuficiência reversível da função renal durante a administração concomitante do fenofibrato e ciclosporina. Por conseguinte, a função renal destes doentes deve ser monitorizada cuidadosamente e, caso se verifique uma alteração grave dos parâmetros laboratoriais, o tratamento com o fenofibrato deve ser interrompido.

Interacções alimentares
Pravafenix deve ser tomado com alimentos, na medida em que estes melhoram a biodisponibilidade do fenofibrato (ver secções 4.2 e 5.2).

Em todos os ensaios clínicos, os doentes foram instruídos a tomarem Pravafenix todos os dias durante a refeição da noite e as restrições dietéticas implementadas antes da terapêutica foram mantidas. Na medida em que os dados actuais sobre segurança e eficácia se baseiam na administração com alimentos e com restrições dietéticas, recomenda-se que Pravafenix seja administrado com alimentos (ver secções 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Pravafenix
Não existem dados sobre a utilização combinada da pravastatina e do fenofibrato em mulheres grávidas. A associação não foi testada em estudos de toxicidade reprodutiva. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Por conseguinte, uma vez que a pravastatina é contra-indicada (ver abaixo), Pravafenix é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Pravastatina sódica
A pravastatina é contra-indicada durante a gravidez e só deve ser administrada a mulheres com potencial para engravidar quando for improvável estas doentes conceberem e tenham sido informadas do risco potencial. Recomenda-se um cuidado especial nas mulheres com potencial para engravidar, de modo a assegurar uma compreensão adequada do risco potencial associado à terapêutica com pravastatina durante a gravidez. Se uma doente planear engravidar ou engravidar, o médico tem de ser informado imediatamente e a pravastatina deve ser interrompida devido ao risco potencial para o feto.

Fenofibrato
Não existem dados sobre a utilização do fenofibrato em mulheres grávidas. Os estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos teratogénicos. Foram demonstrados efeitos embriotóxicos com doses

situadas no intervalo da toxicidade materna (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Amamentação
Pravafenix
Não foram realizados estudos em animais lactantes com Pravafenix. Por conseguinte, se tomarmos em consideração a contra-indicação da pravastatina durante a lactação, Pravafenix é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Pravastatina sódica
É excretada uma pequena quantidade de pravastatina no leite materno humano, pelo que a pravastatina é contra-indicada durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fenofibrato

O fenofibrato é excretado no leite do rato fêmea.
Não existem dados relativos à excreção do fenofibrato e/ou respectivos metabolitos no leite materno humano.

Fertilidade

Não se observou qualquer efeito na fertilidade em estudos de toxicidade reprodutiva, tanto com o fenofibrato, como com a pravastatina (ver secção 5.3).
Não existem dados sobre a fertilidade decorrentes da utilização associada do fenofibrato e da pravastatina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pravafenix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, ao conduzir ou utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer tonturas e perturbações visuais durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentemente reportadas durante a terapia com Pravafenix são aumento das transaminases e distúrbios gastrointestinais.

Lista de reações adversas
Em ensaios clínicos, mais de 1.566 doentes receberam Pravafenix. No geral, as reações adversas foram ligeiras e transitórias.

As frequências das reacções adversas são classificadas de acordo com o seguinte: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000), muito raras (< 1/10 000).

Classe de sistemas de órgãos	Reacção adversa	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Reacções de hipersensibilidade	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes mellitus agravada, obesidade	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Distúrbios do sono, incluindo insónias e pesadelos	Pouco frequentes

Doenças do sistema nervoso	Tonturas, dores de cabeça, parestesia	Pouco frequentes
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior, obstipação, diarreia, boca seca, dispepsia, eructação, flatulência, náuseas, desconforto abdominal, vómitos	Frequentes
Afecções hepatobiliares	Aumento das transaminases	Frequentes
	Dor hepática, aumento da gamaglutamil transferase	Pouco frequentes
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, urticária	Pouco frequentes
Afecções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos	Artralgia, dor lombar, aumento dos níveis de creatina fosfoquinase no sangue, espasmos musculares, dor musculosquelética, mialgia, dor nas extremidades	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Aumento da creatinina plasmática, diminuição da depuração renal da creatinina, aumento da depuração renal da creatinina, falência renal	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga, doença do tipo gripal	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento do colesterol plasmático, aumento dos triglicéridos plasmáticos, aumento das lipoproteínas de baixa densidade, aumento do peso	Pouco frequentes

Descrição de reacções adversas seleccionadas

Músculo esquelético: Aumentos acentuados e persistentes da creatina fosfoquinase (CK) foram notificados com pouca frequência. Em estudos clínicos, a incidência de aumentos substanciais da creatina fosfoquinase (CK ≥ 3 vezes o LSN, < 5 vezes o LSN) foi de 1,92 % nos doentes tratados com Pravafenix. Observaram-se aumentos clinicamente importantes da creatina fosfoquinase (CK ≥ 5 vezes o LSN, < 10 vezes o LSN sem sintomas musculares) em 0,38 % dos doentes tratados com Pravafenix. Observou-se um aumento clinicamente importante (CK ≥ 10 vezes o LSN sem sintomas musculares) em 0,06 % dos doentes tratados com Pravafenix (ver secção 4.4).

Reacções hepáticas: Aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas foram notificados com pouca frequência. Em estudos clínicos, a incidência de aumentos substanciais das transaminases séricas (ALT e/ou AST ≥ 3 vezes o LSN, < 5 vezes o LSN) foi de 0,83 % nos doentes tratados com Pravafenix. Observaram-se aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou AST ≥ 5 vezes o LSN) em 0,38 % dos doentes tratados com Pravafenix (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as substâncias activas individuais da associação de dose fixa
Pravafenix contém pravastatina e fenofibrato. As reacções adversas adicionais associadas à utilização de medicamentos que contêm pravastatina ou fenofibrato, observadas em ensaios clínicos e no âmbito da experiência pós-comercialização e que podem potencialmente ocorrer com Pravafenix são enumeradas abaixo. As categorias de frequência baseiam-se nas informações disponibilizadas no Resumo das características do Medicamento da pravastatina e do fenofibrato disponível na UE.

Classe de sistemas de órgãos	Reacção adversa (fenofibrato)	Reacção adversa (Pravastatina)	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Diminuição da hemoglobina, diminuição do número de glóbulos brancos		Raras

Doenças do sistema nervoso	Fadiga e vertigens		Raras
		Polineuropatia periférica	Muito raras
Afecções oculares		Alterações da visão (incluindo visão turva e diplopia)	Pouco frequentes
Vasculopatias	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombose venosa profunda)*		Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumopatias intersticiais		Desconhecido
Afecções hepatobiliares	Colelitíase		Pouco frequentes
		Icterícia, necrose hepática fulminante	Muito raras
	Icterícia, complicações da colelitíase (por exemplo, colecistite, colangite, cólica biliar, etc.)		Desconhecido
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, alterações do couro cabeludo/cabelo (incluindo alopécia)	Pouco frequentes
	Alopécia, reacções de fotossensibilidade		Raras
Afecções musculosqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos	Afecção muscular (por exemplo, miosite, fraqueza muscular)		Pouco frequentes
		Rabdomiólise, que pode ser associada com falência renal aguda secundária a mioglobinúria, miopatia (ver secção 4.4); miosite, polimiosite. Casos isolados de afecções dos tendões, por vezes complicados por ruptura	Muito raras
	Rabdomiólise	Miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4)	Desconhecido
Doenças renais e urinárias		Alteração da micção (incluindo disúria, frequência, noctúria)	Pouco frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção sexual	Disfunção sexual	Pouco frequentes
Perturbações gerais		Fadiga	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos níveis sanguíneos de ureia		Raras

* No estudo FIELD (estudo do fenofibrato), um ensaio aleatorizado controlado por placebo realizado em 9795 doentes com diabetes mellitus tipo 2, observou-se um aumento estatisticamente significativo dos casos de pancreatite nos doentes que receberam fenofibrato *versus* doentes que receberam placebo (0,8 % *versus* 0,5 %; p = 0,031). No mesmo estudo, foi notificado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7 % no grupo do placebo *versus* 1,1 % no grupo do fenofibrato; p = 0,022) e um aumento estatisticamente não significativo da trombose venosa profunda (placebo: 1,0 % [48/4900 doentes] *versus* fenofibrato 1,4 % [67/4895 doentes]; p = 0,074).

As seguintes reacções adversas foram notificadas com algumas estatinas:
- Pesadelos
- Perda de memória
- Depressão
- Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, sobretudo com a terapêutica a longo prazo (ver secção 4.4).
- Diabetes Mellitus: a frequência dependerá da existência ou ausência de fatores de risco (glucose em jejum $\geq$ 5,6 mmol/L, IMC (índice de massa corporal) > 30 kg/m^2, triglicéridos aumentados, historial de hipertensão)

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Na eventualidade de uma sobredosagem, devem ser implementadas medidas sintomáticas e de suporte.

Pravastatina
Os casos notificados de sobredosagem foram assintomáticos e não deram origem a valores anómalos nas análises laboratoriais. Não se conhece um antídoto específico. No caso de suspeita de sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte adequadas instituídas como necessário.

Fenofibrato
Não se conhece um antídoto específico. No caso de suspeita de sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte adequadas instituídas como necessário. O fenofibrato não é eliminado por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes modificadores dos lípidos, inibidores da redutase da HMG CoA em associação com outros agentes modificadores dos lípidos, código ATC: C10BA03

Efeitos farmacodinâmicos

Pravafenix contém fenofibrato e pravastatina, que têm diferentes modos de acção e apresentam efeitos aditivos em termos de redução dos lípidos séricos. As seguintes observações reflectem as propriedades farmacodinâmicas/farmacocinéticas das substâncias activas individuais do Pravafenix.

Fenofibrato
O fenofibrato é um derivado do ácido fíbrico cujos efeitos modificadores dos lípidos notificados nos seres humanos são mediados pela activação do receptor activador da proliferação dos peroxisomas alfa (PPARα). Estudos realizados com o fenofibrato em fracções de lipoproteínas mostram diminuições dos níveis de colesterol LDL e VLDL. Os níveis de colesterol HDL são frequentemente aumentados. Os triglicéridos LDL e VLDL são reduzidos. O efeito global é uma diminuição da relação das lipoproteínas de baixa e de muito baixa densidade com as lipoproteínas de alta densidade.

As propriedades de redução dos lípidos do fenofibrato observadas na prática clínica foram explicadas *in vivo* em ratinhos transgénicos e em culturas de hepatócitos humanos por activação do receptor activador da proliferação dos peroxisomas α (PPARα). Através deste mecanismo, o fenofibrato

aumenta a lipólise e a eliminação das partículas ricas em triglicéridos do plasma, por activação da lipoproteína-lipase e redução da produção de apoproteína C-III. A activação do PPARα induz também um aumento da síntese das apoproteínas A-I e A-II e do colesterol HDL.

Existe evidência de que o tratamento com fibratos pode reduzir os eventos decorrentes da doença coronária, no entanto, estes não demonstraram a diminuição da mortalidade por qualquer causa quando usados na prevenção primária ou secundária da doença cardiovascular.

O ensaio clínico sobre lípidos no âmbito da Acção de Controlo do Risco Cardiovascular na Diabetes (ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) foi um estudo aleatorizado, controlado por placebo, no qual 5518 doentes com diabetes mellitus tipo 2 foram tratados simultaneamente com fenofibrato e sinvastatina. A terapêutica simultânea de fenofibrato e sinvastatina não demonstrou qualquer diferença significativa, em comparação com a sinvastatina em monoterapia, no resultado principal composto por enfarte do miocárdico não-fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular (razão do risco [HR - hazard ratio] 0,92; IC de 95% 0,79 – 1,08; p = 0,32 ; redução do risco absoluto: 0,74%).
No subgrupo pré-especificado de doentes dislipidémicos, definidos como aqueles que pertenciam ao tercil mais baixo de colesterol-HDL (≤34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) e ao tercil mais elevado de trigliceridos (≥204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) na linha de base, a terapêutica simultânea de fenofibrato e sinvastatina demonstrou uma redução relativa de 31%, em comparação com a sinvastatina em monoterapia, relativamente ao resultado principal composto (razão do risco [HR] 0,69; IC de 95% 0,49 –0,97; p = 0,03; redução de risco absoluto: 4,95%).
Uma outra análise por subgrupo pré-especificado identificou uma interação estatisticamente significativa relativa ao tratamento por género (p = 0,01), indicando um possível benefício para os homens no tratamento com a terapêutica combinada (p = 0,037), mas um risco potencialmente mais elevado no resultado principal para as mulheres tratadas com a terapêutica combinada em comparação com a sinvastatina em monoterapia (p = 0,069). Este efeito não foi observado no subgrupo anterior de doentes com dislipidémia, mas também não houve uma evidência clara de benefício em mulheres dislipidémicas tratadas com fenofibrato e sinvastatina, não sendo também de excluir um possível efeito prejudicial neste subgrupo.

Os níveis plasmáticos de ácido úrico aumentam em cerca de 20 % dos doentes hiperlipidémicos, sobretudo naqueles com doença de tipo IV. O fenofibrato tem um efeito uricosúrico e, por conseguinte, um benefício adicional nesses doentes.

Pravastatina
A pravastatina é um inibidor competitivo da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), a enzima que cataliza a etapa precoce limitante da biossíntese do colesterol e produz o seu efeito redutor lipídico de dois modos. Primeiro, com a inibição competitiva específica e reversível da redutase da HMG-CoA, produz uma redução modesta na síntese do colesterol intracelular. Tal resulta num aumento do número de receptores-LDL na superfície da célula e na potenciação do catabolismo mediado por receptor e na depuração do colesterol-LDL circulante.

Segundo, a pravastatina inibe a produção de LDL pela inibição da síntese hepática de colesterol-VLDL, o precursor do colesterol-LDL.

Em indivíduos saudáveis e em doentes com hipercolesterolemia, a pravastatina reduz os seguintes valores lipídicos: colesterol total, colesterol-LDL, apolipoproteína B, colesterol-VLDL e triglicéridos; enquanto são elevados o colesterol-HDL e a apolipoproteína A.

Pravafenix

Os efeitos respectivos da pravastatina e do fenofibrato são complementares. A pravastatina é mais eficaz na redução do C-LDL e do colesterol total, mas tem apenas efeitos modestos nos TG e no CHDL, ao passo que o fenofibrato é extremamente eficaz na redução dos TG e aumento do C-HDL, mas com efeitos reduzidos no C-LDL.
Além disso, os fibratos têm as propriedades necessárias para modificar o tamanho e a densidade das partículas do C-LDL de forma a torná-las menos aterogénicas.
Os fibratos e as estatinas em associação também demonstraram aumentar sinergicamente as actividades de transcrição dos receptores PPARα.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados quatro estudos multicêntricos com Pravafenix 40 mg/160 mg ou pravastatina 40 mg ou sinvastatina 20 mg: 3 estudos incluíram um período de 12 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por substância activa, com uma fase de extensão sem ocultação, e o quarto foi um estudo de 24 semanas sem ocultação.
No total, estes estudos incluíram 1637 doentes sem uma resposta adequada ao tratamento com pravastatina 40 mg em monoterapia ou sinvastatina 20 mg na Europa e nos EUA.

No ensaio clínico principal europeu multicêntrico com uma duração de 64 semanas, que incluiu um período de estudo paralelo de 12 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, com dupla simulação, de 2 grupos, 248 doentes de alto risco vascular com dislipidemia mista foram atribuídos aleatoriamente para um dos dois grupos de tratamento: Pravafenix 40 mg/160 mg ou pravastatina 40 mg. Só foram atribuídos aleatoriamente os doentes que, segundo o NCEP ATP III, não atingiram os valores propostos de C-LDL e triglicéridos (LDL >100 mg/dl e TG >150 mg/dl) depois de 8 semanas a tomarem pravastatina 40 mg (1 comprimido, uma vez por dia). Os doentes que receberam Pravafenix 40 mg/160 mg foram comparados com os que receberam pravastatina 40 mg: Pravafenix diminuiu significativamente os valores de C-não-HDL, C-LDL, TG e aumentou significativamente o C-HDL mais do que a pravastatina 40 mg (comprimido).

Alterações percentuais médias desde o início do estudo até à semana 12 nos doentes tratados com Pravafenix 40 mg/160 mg ou Pravastatina 40 mg uma vez por dia

	Pravafenix 40 mg/160 mg N[a] = 120 Média (%)± SE[b]	PRAVASTATINA 40 mg N[a] = 119 Média (%)± SE[b]	Pravafenix *versus* PRAVASTATINA valor p[c]
C-não-HDL (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
C-LDL (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
C-HDL (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010
TC (mg/dl)	-9,9 ± 1,37	-4,4 ± 1,38	0,006
Apo A_1 (g/l)	+5,5 ± 0,99	+2,8 ± 0,97	0,058
Apo B (g/l)	-12,6 ± 1,57	-3,8 ± 1,53	<0.0001
Apo B/Apo A_1	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	<0.0001
Fibrinogénio (g/l)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	<0.0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1 ± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

[a] Número de doentes
[b] Alteração percentual média (média dos mínimos quadrados ± desvio padrão) entre o nível inicial, medida após 8 semanas com Pravastatina 40 mg e 12 semanas adicionais com Pravafenix 40 mg/160 mg ou Pravastatina 40 mg
[c] O valor p emparelhado é significativo se <0,05

Os efeitos de Pravafenix 40 mg/160 mg foram confirmados num ensaio semelhante, multicêntrico e com duração de 64 semanas, que incluiu uma fase de 12 semanas aleatorizada e em dupla ocultação, num estudo realizado nos EUA e que comparou Pravafenix 40 mg/160 mg com Fenofibrato 160 mg

em monoterapia e Pravastatina 40 mg em monoterapia em doentes com dislipidemia mista. Foi também estabelecido o benefício adicional de Pravafenix 40 mg/160 mg a nível dos principais parâmetros lipídicos *versus* Pravastatina 40 mg e Fenofibrato 160 mg em monoterapia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Pravafenix em todos os subgrupos da população pediátrica em perturbações do metabolismo das lipoproteínas e outras hiperlipidemias (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não se observaram interacções farmacocinéticas clinicamente significativas quando o fenofibrato foi administrado concomitantemente com a pravastatina.

Absorção

Pravafenix é bioequivalente ao fenofibrato e à pravastatina administrados concomitantemente num estudo de dose única. Contudo, num estudo de dose múltipla, os resultados mostraram que o medicamento não é bioequivalente porque a sua biodisponibilidade após doses múltiplas é 20 % mais baixa para o componente fenofibrato da associação. Tal deve-se ao teor rico em gordura da refeição. Por conseguinte, a combinação da dose fixa (Pravafenix) não pôde ser considerado permutável com a administração concomitante livre dos medicamentos de mono-componentes de fenofibrato e pravastatina.

Foi realizado um estudo farmacocinético após a administração de uma dose única de Pravafenix em condições de ingestão de alimentos e em jejum. Os resultados deste estudo mostram que os alimentos têm efeito na velocidade e na extensão da absorção da combinação de dose fixa. A biodisponibilidade do ácido fenofíbrico é mais baixa em jejum, após a administração de uma dose única da associação Fenofibrato-Pravastatina 160/40 mg. A diminuição da AUC_t, AUC_∞ e Cmáx do ácido fenofíbrico (estimativa pontual) é de 30,94 %, 10,9 % e 68,71 %, respectivamente.

A biodisponibilidade da pravastatina é mais alta após a administração de uma dose única do medicamento testado Fenofibrato/Pravastatina 160/40 mg em jejum, do que após uma dose única do medicamento em condições de ingestão de alimentos. O aumento da AUC∞, AUCt e Cmáx é de 111,88 %, 114,06 % e 115,28 %, respectivamente. Em conformidade com diversas formulações de fenofibrato, recomenda-se a toma da associação fixa com alimentos porque a biodisponibilidade do fenofibrato aumenta quando administrado com alimentos e a eficácia de redução dos lípidos da pravastatina não é alterada.

Pravastatina

A pravastatina é administrada por via oral na forma activa. É absorvida rapidamente; os níveis séricos máximos são atingidos 1 a 1,5 horas após a ingestão. Em média, 34 % da dose administrada por via oral é absorvida, com uma biodisponibilidade absoluta de 17 %.

A presença de alimentos no tracto gastrointestinal leva a uma redução na biodisponibilidade, mas o efeito da pravastatina na redução do colesterol é idêntico, quer seja administrada com ou sem alimentos.

Após a absorção, 66 % da pravastatina sofre uma extracção na primeira passagem através do fígado, o seu local de acção principal e o local principal de síntese do colesterol e de depuração do colesterol LDL. Os estudos *in vitro* demonstraram que a pravastatina é transportada para os hepatócitos e substancialmente em menor quantidade para outras células. Devido a este efeito substancial de

primeira passagem pelo fígado, as concentrações plasmáticas de pravastatina têm somente um valor limitado na previsão do efeito de redução dos lípidos.
As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas.

Fenofibrato

As concentrações plasmáticas máximas ($C_{máx}$) ocorrem no espaço de 4 a 5 horas após a administração oral. As concentrações plasmáticas mantêm-se estáveis durante o tratamento contínuo em qualquer indivíduo.
A absorção do fenofibrato aumenta quando administrado com alimentos. O efeito dos alimentos aumenta com o teor em gordura: quanto maior for o teor em gordura, maior será a biodisponibilidade do fenofibrato.

Distribuição

Pravastatina
Cerca de 50 % da pravastatina circulante está ligada às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é de cerca de 0,5 l/kg. Uma pequena quantidade de pravastatina passa para o leite humano materno.

Fenofibrato
O ácido fenofíbrico liga-se fortemente à albumina plasmática (mais de 99 %).

Biotransformação e eliminação

Pravastatina
A pravastatina não é metabolizada de modo significativo pelo citocromo P450 nem parece ser um substrato ou um inibidor da glicoproteína-P, mas antes um substrato de outras proteínas de transporte. Após a administração por via oral, 20 % da dose inicial é eliminada na urina e 70 % nas fezes. A semi-vida de eliminação plasmática da pravastatina por via oral é de 1,5 a 2 horas.
Após a administração intravenosa, 47 % da dose é eliminada por excreção renal e 53 % por excreção biliar e biotransformação. O principal produto de degradação da pravastatina é o metabolito isómero 3-α-hidroxi. Este metabolito tem desde a décima parte até à quadragésima parte da actividade inibidora da redutase da HMG-CoA do composto precursor.
A depuração sistémica da pravastatina é de 0,81 l/h/kg e a depuração renal é de 0,38 l/h/kg, indicando secreção tubular.

Fenofibrato
Não se detecta qualquer fenofibrato inalterado no plasma, em que o metabolito principal é o ácido fenofíbrico. O fármaco é excretado essencialmente na urina. Praticamente todo o fármaco é eliminado no espaço de 6 dias. O fenofibrato é excretado principalmente sob a forma de ácido fenofíbrico e respectivo conjugado glucuronido. Nos doentes idosos, a depuração plasmática aparente total do ácido fenofíbrico não sofre qualquer modificação. A semi-vida de eliminação plasmática do ácido fenofíbrico é de aproximadamente 20 horas.

Os estudos cinéticos realizados após a administração de uma dose única e tratamento contínuo demonstraram que o fármaco não se acumula. O ácido fenofíbrico não é eliminado por hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança da administração concomitante da pravastatina e do fenofibrato foi avaliada em ratos. Os resultados toxicológicos nestes estudos de co-administração foram consistentes com os observados com a pravastatina e o fenofibrato administrados individualmente.

Pravastatina

Com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva, não existem outros riscos para o doente que não sejam os esperados pelo seu mecanismo de acção farmacológico.
Os estudos de dose repetida indicam que a pravastatina pode induzir vários graus de hepatotoxicidade e miopatia; no geral, os efeitos substanciais nestes tecidos apenas foram evidentes com doses 50 ou mais vezes a dose máxima em mg/kg no homem. Os estudos de toxicologia genética *in vitro* e *in vivo* não mostraram evidência de potencial mutagénico. Em ratinhos, um estudo de carcinogenicidade de 2 anos demonstrou, com a administração de doses de pravastatina de 250 e 500 mg/kg/dia (> 310 vezes a dose máxima em mg/kg no ser humano), aumentos estatisticamente significativos das incidências de carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas, e de adenomas do pulmão apenas em fêmeas. Em ratos, um estudo de carcinogenicidade de 2 anos demonstrou, na dose de 100 mg/kg/dia (125 vezes a dose máxima em mg/kg no ser humano), um aumento estatisticamente significativo da incidência de carcinomas hepatocelulares, apenas em machos.

Fenofibrato
Estudos de toxicidade crónica não geraram informações relevantes acerca da toxicidade específica do fenofibrato. Estudos sobre a mutagenicidade do fenofibrato foram negativos. Em ratos e ratinhos, observaram-se tumores hepáticos com altas doses, que são atribuíveis à proliferação de peroxisomas. Estas alterações são específicas dos pequenos roedores e não foram observadas noutras espécies animais. Tal não tem qualquer relevância para o uso terapêutico no ser humano.
Estudos efectuados em ratinhos, ratos e coelhos não revelaram qualquer efeito teratogénico. Observaram-se efeitos embriotóxicos com doses situadas no intervalo da toxicidade materna. Com doses mais elevadas foi observado um aumento do período de gestação e dificuldades durante o parto. Não foi detectado qualquer sinal de efeito sobre a fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Conteúdo da cápsula
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Palmitato de ascorbilo
Povidona K29-32
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio
Talco
Triacetina
Bicarbonato de sódio
Macrogolglicéridos láuricos Tipo 1500
Hidroxipropilcelulose
Macrogol 20 000

Revestimento da cápsula
Gelatina
Indigotina
Óxido de ferro negro
Dióxido de titânio
Óxido de ferro amarelo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

Blisters de Poliamida-Alumínio-PVC/alumínio
2 anos.

Frascos em HDPE
3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Poliamida-Alumínio-PVC/alumínio contendo 30, 60 e 90 cápsulas.
Frascos brancos opacos em HDPE contendo 14, 30, 60 e 90 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussels
Bélgica
Tel. +32 (2) 411 48 28
Fax. +32 (2) 411 28 28

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/001-007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de Abril de 2011
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote:

SMB Technology s.a.
rue du Parc Industriel 39
B-6900 Marche en Famenne
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário

EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
pravastatina/fenofibrato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussels
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/001 30 cápsulas
EU/1/11/679/002 60 cápsulas
EU/1/11/679/003 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pravafenix

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
pravastatina/fenofibrato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SMB

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA FRASCOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
Pravastatina/Fenofibrato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 cápsulas
30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussels
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/007 14 cápsulas
EU/1/11/679/004 30 cápsulas
EU/1/11/679/005 60 cápsulas
EU/1/11/679/006 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pravafenix

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA 14 E 30 CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
Pravastatina/Fenofibrato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 cápsulas
30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussels
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/007 14 cápsulas
EU/1/11/679/004 30 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCOS PARA 60 E 90 CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
Pravastatina/Fenofibrato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussels
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/005 60 cápsulas
EU/1/11/679/006 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
Pravastatina/Fenofibrato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi apenas receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.Ver secção 4.

O que está neste folheto

1. O que é Pravafenix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Pravafenix
3. Como tomar Pravafenix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Pravafenix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O QUE É PRAVAFENIX E PARA QUE É UTILIZADO

O nome do seu medicamento é Pravafenix. Contém dois componentes activos: pravastatina e fenofibrato. Ambas são medicamentos modificadores do colesterol/lípidos.

Pravafenix é utilizado além da dieta pobre em gordura em adultos
- Para baixar o nível do seu “mau” colesterol (colesterol LDL). Fá-lo baixando o nível de colesterol total e substâncias gordas chamadas triglicéridos no sangue.
- Para aumentar o nível do seu “bom” colesterol (colesterol HDL).

O que devo saber sobre o colesterol e os triglicéridos?
O colesterol é uma das diversas gorduras presentes no seu sangue. O seu colesterol total é composto essencialmente por colesterol LDL e HDL.

O colesterol LDL é muitas vezes chamado “mau” colesterol porque se pode acumular nas paredes das suas artérias e formar uma placa. Com o passar do tempo, esta placa acumulada pode causar uma obstrução das suas artérias. A obstrução pode abrandar ou bloquear o fluxo do sangue para órgãos vitais como o coração e o cérebro. Quando o fluxo do sangue é bloqueado, o resultado pode ser um ataque de coração ou um AVC.

O colesterol HDL é muitas vezes chamado “bom” colesterol porque ajuda a impedir a acumulação do “mau” colesterol nas artérias e também porque protege contra as doenças do coração.

Os triglicéridos são uma outra gordura presente no seu sangue. Podem aumentar o risco de ocorrência de problemas no coração.

Na maior parte das pessoas, inicialmente não existem sinais de problemas com o colesterol. O seu médico pode medir o nível de colesterol por meio de uma simples análise ao sangue. Consulte regularmente o seu médico para saber o seu nível de colesterol.

O Pravafenix é utilizado caso seja um adulto com risco elevado de doença do coração e necessite de melhorar os níveis de colesterol e triglicéridos no sangue, e quando os seus níveis de “mau”

colesterol estejam bem controlados apenas com pravastatina (uma estatina, um medicamento que diminui o colesterol).

2. O QUE PRECISA DE SABER ANTES DE TOMAR PRAVAFENIX

Não tome Pravafenix se
- Tem alergia ao fenofibrato, pravastatina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Sofre de doença do fígado
- Tem menos de 18 anos de idade
- Sofre de doença nos rins (renal)
- Tiver tido fotoalergia (reacção alérgica causada por luz do sol ou exposição a luz UV) ou reacções fototóxicas (lesões na pele causadas por exposição à luz do sol ou luz UV) durante o tratamento com fibratos (medicamentos modificadores dos lípidos) ou cetoprofeno (um medicamento anti-inflamatório que pode ser utilizado por via oral ou na pele para doenças dos músculos e ossos e por via oral para a gota ou dor menstrual)
- Sofre de doença da vesícula biliar
- Sofre de pancreatite (inflamação do pâncreas que causa dor abdominal)
- Está grávida ou a amamentar
- Tem antecedentes de problemas nos músculos (ex. miopatia ou rabdomiólise) durante o tratamento com medicamentos para o controlo do colesterol chamados “estatinas” (como sinvastatina, atorvastatina, pravastatina ou rosuvastatina) ou fibratos (como fenofibrato e bezafibrato).

Não tome Pravafenix se alguma das situações acima referidas se aplica a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Pravafenix.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Pravafenix.
Antes de tomar Pravafenix, deve informar o seu médico se tem ou já teve quaisquer problemas de saúde.
- Informe o seu médico de todas as suas doenças, incluindo alergias
- Informe o seu médico se ingere grandes quantidades de álcool (se beber mais do que a quantidade diária recomendada; em caso de dúvida, consulte o seu médico ou farmacêutico) ou se já alguma vez sofreu de uma doença do fígado. Ver também a secção abaixo “Ao tomar Pravafenix com alimentos e bebidas”.
- O seu médico deve realizar uma análise ao seu sangue antes de começar a tomar Pravafenix. Esta destina-se a verificar se o seu fígado e os seus rins estão a funcionar bem.
- Depois de começar a tomar o Pravafenix, é possível que o seu médico queira realizar novas análises ao seu sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar bem.

Contacte de imediato o seu médico se sofrer de dor, sensibilidade ou fraqueza nos músculos (muscular) não explicável. Isto porque, em ocasiões raras, os problemas musculares podem ser graves, incluindo degradação muscular que resulta em lesões nos rins (renais), sendo que ocorreram mortes muito raramente.

Informe igualmente o seu médico ou farmacêutico se sentir uma fraqueza muscular constante. Podem ser necessários testes ou medicamentos adicionais para diagnosticar e tratar este problema.

O risco de degradação muscular é maior em determinados doentes. Informe o seu médico se alguma das seguintes situações se aplicar a si:
- Problemas no fígado ou nos rins
- Problemas na tiróide
- Se tem mais de 70 anos
- Se alguma vez sofreu de problemas musculares durante um tratamento com medicamentos para diminuir o colesterol, como uma estatina ou um fibrato

- Se estiver a tomar, ou tiver tomado nos últimos 7 dias, um medicamento conhecido por ácido fusídico (um medicamento para infecções bacterianas)
- Você ou os seus familiares mais próximos têm uma doença muscular hereditária
- Problemas de álcool (ingestão regular de grandes quantidades de álcool)

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Pravafenix se:
sofre de insuficiência respiratória (dificuldade em respirar) grave, por exemplo, problemas respiratórios, incluindo tosse persistente não-produtiva, deterioração do estado de saúde em geral, como fadiga (cansaço), perda de peso e/ou falta de ar ou febre. Se sente algum destes sintomas, deve deixar de tomar o Pravafenix e informar o seu médico.

Enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico irá segui-lo atentamente caso tenha diabetes ou tenha um risco elevado de desenvolver diabetes. Se tiver níveis elevados de açúcar e gorduras no sangue, excesso de peso e tensão arterial elevada, o seu risco de desenvolver diabetes é maior.

Crianças e adolescentes
Não tome Pravafenix se tem menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Pravafenix
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou poderá vir a tomar outros medicamentos. É importante que informe o seu médico se já estiver a ser tratado com algum dos seguintes medicamentos:
- Resinas sequestradoras de ácidos biliares como colestiramina/colestipol (um medicamento para a diminuição do colesterol), porque afectam o modo de funcionamento do Pravafenix
- Ciclosporina (um medicamento utilizado frequentemente nos doentes submetidos a transplantes de órgãos)
- Medicamentos que evitam os coágulos de sangue, como varfarina, fluindiona, fenprocumon ou acenocumarol (anticoagulantes)
- Um antibiótico como a eritromicina ou a claritromicina para tratar as infecções causadas por bactérias.
- Ácido fusídico: não tome ácido fusídico (um medicamento para infecções bacterianas) enquanto estiver a tomar este medicamento. Veja também a seção 4 deste folheto.

Pravafenix com alimentos, bebidas e álcool
- Tome sempre o Pravafenix com alimentos porque é menos bem absorvido num estômago vazio.
- Deve manter sempre a ingestão de álcool num nível mínimo. Se estiver preocupado com a quantidade de álcool que pode ingerir enquanto estiver a tomar este medicamento, deve abordar este assunto com o seu médico.

Se tiver dúvidas sobre este ponto, siga os conselhos do seu médico.

Gravidez e aleitamento
Não tome o Pravafenix se está grávida ou a tentar engravidar ou se pensa que pode estar grávida.
Se planeia engravidar ou se engravidou, informe de imediato o seu médico. O medicamento deve ser interrompido devido ao risco potencial para o bebé.

Não tome o Pravafenix se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
O Pravafenix não costuma afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se tiver tonturas, visão turva ou dupla durante o tratamento, certifique-se de que está em condições para conduzir e utilizar máquinas antes de tentar fazê-lo.

Pravafenix contém lactose
O Pravafenix contém um açúcar chamado lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a determinados açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR PRAVAFENIX

Tomar Pravafenix sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Antes de começar a tomar o Pravafenix, deve seguir uma dieta para baixar o nível de colesterol.
- Deve seguir esta dieta enquanto estiver a tomar Pravafenix.

A dose habitual é de uma cápsula tomada diariamente durante a refeição da noite. Engula a cápsula com água. É importante tomar a cápsula com alimentos dado que o medicamento não funcionará tão bem se o seu estômago estiver vazio.

Se o seu médico lhe receitar Pravafenix juntamente com colestiramina ou quaisquer outras resinas sequestradoras dos ácidos biliares (medicamentos para diminuir o colesterol), tome o Pravafenix 1 hora antes ou 4 a 6 horas depois da resina. Com efeito, é frequente a colestiramina ou outras resinas sequestradoras dos ácidos biliares diminuírem a absorção dos medicamentos quando tomados demasiado próximos. Por esse motivo, podem dificultar a absorção do Pravafenix. Se tomar remédios para a indigestão (utilizados para neutralizar o ácido no estômago), tome o Pravafenix 1 hora depois.

Se tomar mais Pravafenix do que deveria
Contacte o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Pravafenix
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome apenas a quantidade normal de Pravafenix à hora habitual, no dia seguinte.

Se parar de tomar Pravafenix
Não deixe de tomar o Pravafenix sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os dois efeitos secundários seguintes são importantes e exigem medidas imediatas.
Informe de imediato o seu médico se sofrer de dor, cãibras, sensibilidade ou fraqueza nos músculos (musculares) não explicáveis. Isto porque, em ocasiões muito raras (pode afetar 1 em 10.000 pessoas), os problemas musculares podem ser graves, incluindo degradação muscular que resulta em lesões nos rins (renais), sendo que ocorreram mortes muito raramente.
Reacções alérgicas graves súbitas, incluindo inchaço do rosto, lábios, língua ou traqueia, que podem causar grandes dificuldades respiratórias. Esta é uma reacção muito rara, que pode ser grave se acontecer. Deve informar o seu médico de imediato se acontecer.

Os efeitos secundários seguintes são importantes e implicam uma acção imediata.

Efeitos secundários frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100)
- Efeitos digestivos: alterações do estômago (gástricas) ou dos intestinos (dor de barriga (abdominal), náuseas, vómitos, diarreia e flatulência (libertação de gases com mais frequência), prisão de ventre, boca seca, dor abdominal superior com inchaço (dispepsia), arrotos (eructação)).
- Efeitos no fígado: aumento das transaminases do sangue.

Efeitos secundários pouco frequentes (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1000)

- Batimento cardíaco anormal (palpitações), formação de coágulos de sangue nas veias (trombose venosa profunda) e bloqueio das artérias pulmonares por coágulos de sangue (embolia pulmonar).
- Erupções cutâneas comichão, erupção ou reacções da pele à luz do sol ou à exposição a luz UV (reacções de fotossensibilidade), alterações do couro cabeludo/cabelo (incluindo perda de cabelo).
- Efeitos no sistema nervoso: tonturas (sensação de desequilíbrio), dor de cabeça, alterações do sono (incluindo dificuldade em dormir e pesadelos), sensação de formigueiro (parestesia).
- Dor muscular e nas articulações (mialgia, artralgia), dor lombar, alterações de alguns resultados de análises laboratoriais ao sangue relativas à função muscular.
- Problemas de visão, como visão turva ou dupla.
- Problemas nos rins (aumento ou diminuição dos níveis de uma enzima específica do organismo, observado numa análise), problemas de bexiga (urinar com dor ou frequentemente, necessidade de urinar durante a noite), alteração sexual.
- Cansaço, fraqueza, doença do tipo gripal.
- Hipersensibilidade.
- Aumento do colesterol no sangue, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento do LDL, aumento da gamaglutamil transferase (várias enzimas do fígado), dor no fígado (dor na parte superior direita do abdómen, com ou sem dor nas costas), aumento de peso.
- Obesidade.
- Inflamação muscular (miosite), cãibras e fraqueza nos músculos.

Efeitos secundários raros (afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10 000)
- Diminuição da hemoglobina (pigmento que transporta o oxigénio no sangue) e leucócitos (glóbulos brancos).

Efeitos secundários muito raros (afectam menos de 1 utilizador em cada 10 000)
- Inflamação do fígado (hepatite), cujos sintomas podem incluir um ligeiro amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos (icterícia), dor abdominal e comichão.
- Degradação dos músculos (rabdomiólise), alguns casos de problemas nos tendões, por vezes complicados por ruptura.
- Formigueiro e dormência (polineuropatia periférica).

Efeitos secundários de frequência desconhecida:
- Fraqueza muscular constante.

Efeitos secundários possíveis comunicados relativamente a algumas estatinas (mesmo tipo de medicamentos que diminuem o colesterol que a pravastatina)
- Perda de memória
- Depressão
- Problemas respiratórios, incluindo tosse persistente/ou falta de ar ou febre.
- Diabetes. Se tiver níveis elevados de açúcar e gorduras no sangue, excesso de peso e tensão arterial elevada, é mais provável desenvolver diabetes. O seu médico irá segui-lo enquanto estiver a tomar este medicamento.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. COMO CONSERVAR PRAVAFENIX

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Pravafenix após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister/frasco após VAL.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. CONTEÚDO DA EMBALAGEM E OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Pravafenix

- Os componentes activos são o fenofibrato e a pravastatina. Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.
- Os outros componentes são:
  - *conteúdo da cápsula*: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, palmitato de ascorbilo, povidona, carboximetilamido sódico, estearato de magnésio, talco, triacetina, bicarbonato de sódio, macrogolglicéridos láuricos, hidroxipropilcelulose, macrogol 20 000.
  - *revestimento da cápsula*: gelatina, indigotina (E132), óxido de ferro negro (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspecto de Pravafenix e conteúdo da embalagem

As cápsulas consistem numa cápsula de gelatina dura com tampa cor de azeitona e corpo verde-claro, contendo uma massa cerosa bege esbranquiçada e um comprimido. As cápsulas são fornecidas em blisters de Poliamida-Alumínio-PVC/alumínio contendo 30, 60 ou 90 cápsulas, e em frascos de plástico brancos opacos contendo 14, 30, 60 ou 90 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussels
Bélgica

Fabricante

SMB Technology s.a.
Rue du Parc Industriel 39
B-6900 Marche en Famenne
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Laboratoires SMB S.A.
Tél/Tel: + 32.2.411.48.28.

България
Synapsis Bulgaria Ltd
Тел.: + 359.2.444.24.94

Česká republika
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Danmark
Laboratoires SMB S.A.

Lietuva
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Luxembourg/Luxemburg
Laboratoires SMB S.A.
Tél/Tel: + 32.2.411.48.28.

Magyarország
Laboratoires SMB S.A.
Tel.: + 32.2.411.48.28.

Malta
Laboratoires SMB S.A.

Tlf: + 32.2.411.48.28.

Deutschland
Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

Eesti
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ελλάδα
Angelini Pharma Hellas SA
Τηλ: +30 210 62 69 200

España
Lacer S.A.
Tel: +34 934 46 53 00

France
Laboratoires SMB S.A.
Tél: + 32.2.411.48.28.

Hrvatska
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ireland
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ísland
Laboratoires SMB S.A.
Sími: + 32.2.411.48.28.

Italia
Abiogen Pharma S.p.A.
Tel: +39 050 3154 101

Κύπρος
Synapsis Trading Limited
Τηλ: +30 210 67 26 260

Latvija
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Nederland
Galephar B.V.
Tel: +31 71 562 15 02

Norge
Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Österreich
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Polska
Laboratoires SMB S.A.
Tel.: + 32.2.411.48.28.

Portugal
Tecnimede Sociedade
Técnico-Medicinal S.A.
Tel: +351 21 041 41 00

România
Solartium Group S.r.l.
Tel: +40 21 211 71 83

Slovenija
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Slovenská republika
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Suomi/Finland
Laboratoires SMB S.A.
Puh/Tel: + 32.2.411.48.28.

Sverige
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/.