ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 25 mg de sitagliptina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película redondo, de cor rosa, com "221" numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, Xelevia está indicado para melhorar o controlo da glicemia:

Em monoterapia

- Em doentes não controlados de forma adequada pela dieta e o exercício isoladamente e para os quais a administração de metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância.

Em terapêutica oral dupla em associação com

- metformina quando a dieta e o exercício, associados a metformina em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

- uma sulfonilureia quando a dieta e o exercício, associados a uma dose máxima tolerada de sulfonilureia em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia e quando a metformina é inapropriada devido a contraindicação ou intolerância.

- um agonista do recetor gama ativa do pelo proliferador de peroxissoma (PPARγ) (i.e. uma tiazolidinediona) quando a utilização do agonista do PPARγ é apropriada e a dieta e o exercício associados ao agonista do PPARγ isoladamente não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Em terapêutica oral tripla em associação com

- uma sulfonilureia e metformina quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam o adequado controlo da glicemia.

- um agonista do PPARγ e a metformina quando a utilização do agonista do PPARγ é apropriada e quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Xelevia está também indicado como terapêutica adjuvante à insulina (com ou sem metformina) quando a dieta e o exercício, associados a uma dose estável de insulina, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A dose é de 100 mg de sitagliptina uma vez por dia. Quando é utilizada em associação com a metformina e/ou com um agonista do PPARγ, a dose da metformina e/ou do agonista do PPARγ deve ser mantida e Xelevia deve ser administrado concomitantemente.

Nos casos em que Xelevia é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, deve considerar-se a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4.).

Se for esquecida uma dose de Xelevia, deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Não se deve tomar uma dose dupla no mesmo dia.

Populações especiais
Compromisso renal
Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento anti-diabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal.

Para doentes com compromisso renal ligeiro (clearance da creatinina [ClCr] ≥ 50 ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose.

Para doentes com compromisso renal moderado (ClCr ≥ 30 a < 50 ml/min), a dose de Xelevia é 50 mg uma vez por dia.

Para doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) ou com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal, a dose de Xelevia é de 25 mg uma vez por dia. O tratamento pode ser administrado independentemente do momento da diálise.

Uma vez que existe um ajuste da dosagem com base na função renal, é recomendada a avaliação da função renal antes do início do tratamento com Xelevia e periodicamente a partir daí.

Compromisso hepático
Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Xelevia não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e deve ser exercida precaução (ver secção 5.2).

No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não é expectável que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste da dose baseado na idade.

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

Modo de administração
Xelevia pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral
Xelevia não deve ser usado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite aguda
A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada com o risco de desenvolver pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave, persistente. Tem-se observado a resolução da pancreatite após a interrupção da sitagliptina (com ou sem tratamento de suporte), mas foram notificados casos muito raros de pancreatite hemorrágica ou necrosante e/ou morte. Se se suspeitar de pancreatite, Xelevia e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser interrompidos; se for confirmada pancreatite aguda, Xelevia não deve ser reiniciado. Deve ser usada precaução em doentes com história de pancreatite.

Hipoglicemia quando usado em associação com outros medicamentos anti-hiperglicémicos
Nos ensaios clínicos com Xelevia usado em monoterapia e como parte de uma terapêutica de associação com medicamentos que não provocam, reconhecidamente, hipoglicemia (ou seja, metformina e/ou um agonista do PPARγ), as taxas de hipoglicemia notificadas com sitagliptina, foram semelhantes às taxas dos doentes a tomar placebo. Foi observada hipoglicemia quando a sitagliptina foi utilizada em associação com insulina ou com uma sulfonilureia. Assim, para reduzir o risco de hipoglicemia, dever-se-á considerar a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina (ver secção 4.2).

Compromisso renal
A sitagliptina é excretada por via renal. Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com compromisso renal moderado ou grave, assim como em doentes com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento anti-diabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal.

Reações de hipersensibilidade
Na pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina. Estas reações incluem anafilaxia, angiedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. O aparecimento destas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento, com algumas notificações após a primeira dose. Se se suspeita de reação de hipersensibilidade, o Xelevia deve ser interrompido. Outras causas potenciais para o acontecimento devem ser avaliadas e um tratamento alternativo para a diabetes deve ser iniciado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina
Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos coadministrados.

Estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina é o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8. Em doentes com função renal normal, o metabolismo, incluindo pelo CYP3A4, desempenha apenas um pequeno papel na clearance da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da

sitagliptina em caso de compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Por esta razão, é possível que os inibidores potentes do CYP3A4 (i.e., cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) possam alterar a farmacocinética da sitagliptina em doentes com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de compromisso renal não foram avaliados num estudo clínico.

Os estudos *in vitro* sobre o transporte demonstraram que a sitagliptina é um substrato para a glicoproteína-p e para o transportador aniónico orgânico-3 (OAT3). O transporte da sitagliptina mediado pelo OAT3 foi inibido *in vitro* pela probenecida, apesar do risco de interações com significado clínico se considerar baixo. A administração concomitante de inibidores do OAT3 não foi avaliada *in vivo*.

Metformina: A administração concomitante de doses múltiplas de 1.000 mg de metformina duas vezes por dia, com 50 mg de sitagliptina, não alterou significativamente a farmacocinética da sitagliptina em doentes com diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Foi realizado um estudo para avaliar o efeito da ciclosporina, um inibidor potente da glicoproteína-p, na farmacocinética da sitagliptina. A administração concomitante de uma dose oral única de 100 mg de sitagliptina e de uma dose oral única de 600 mg de ciclosporina aumentou a AUC e a C_{max} da sitagliptina em, aproximadamente, 29% e 68%, respetivamente. Estas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A clearance renal da sitagliptina não foi alterada de forma significativa. Logo, não serão de esperar interações significativas com outros inibidores da glicoproteína-p.

Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos
Digoxina: A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina. Após a administração diária de 0,25 mg de digoxina concomitantemente com 100 mg de sitagliptina durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina foi aumentada, em média, em cerca de 11 % e a C_{max} plasmática, em média, em cerca de 18 %. Não é recomendado qualquer ajuste da dose da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade de digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente.

Os estudos *in vitro* sugerem que a sitagliptina não inibe nem induz as isoenzimas do CYP450. Nos estudos clínicos, a sitagliptina não alterou de forma significativa a farmacocinética da metformina, gliburida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina ou dos contracetivos orais, evidenciando *in vivo* uma baixa propensão para causar interações com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e transportador catiónico orgânico (OCT). A sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p *in vivo*.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização de sitagliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Devido à ausência de dados no ser humano, Xelevia não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação
Desconhece-se se a sitagliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais revelaram a excreção de sitagliptina no leite. Xelevia não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade
Os dados em animais não sugerem um efeito do tratamento com sitagliptina na fertilidade dos machos e das fêmeas. Os dados disponíveis no ser humano são escassos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Xelevia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, a conduzir ou a utilizar máquinas deve tomar-se em consideração que foram notificadas tonturas e sonolência.

Além disso, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Xelevia é utilizado em associação com a sulfonilureia ou com a insulina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
Foram notificadas reações adversas graves, incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade. Foi notificada hipoglicemia em associação com a sulfonilureia (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas são indicadas a seguir (Tabela 1) 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); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muito raras (<1/10.000) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Frequência de reações adversas identificadas em estudos clínicos controlados com placebo da sitagliptina em monoterapia e experiência pós-comercialização

Reação adversa	**Frequência da reação adversa**
Doenças do sistema imunitário	
reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas[*,†]	Frequência desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	
hipoglicemia[†]	Frequente
Doenças do sistema nervoso	
cefaleias	Frequente
tonturas	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
doença pulmonar intersticial[*]	Frequência desconhecida
Doenças gastrointestinais	
obstipação	Pouco frequente
vómitos[*]	Frequência desconhecida
pancreatite aguda [*,†,‡]	Frequência desconhecida
pancreatite necrosante e hemorrágica fatal e não-fatal[*,†]	Frequência desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
prurido[*]	Pouco frequente
angiedema[*,†]	Frequência desconhecida
erupção cutânea[*,†]	Frequência desconhecida
urticária[*,†]	Frequência desconhecida
vasculite cutânea[*,†]	Frequência desconhecida

Reação adversa	Frequência da reação adversa
situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frequência desconhecida
penfigóide bolhoso*	Frequência desconhecida
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
artralgia*	Frequência desconhecida
mialgia*	Frequência desconhecida
dorsalgia*	Frequência desconhecida
artropatia*	Frequência desconhecida
Doenças renais e urinárias	
função renal insuficiente*	Frequência desconhecida
insuficiência renal aguda*	Frequência desconhecida

*Reações adversas que foram identificadas através da vigilância pós-comercialização.

† **Ver secção 4.4.**

‡ Ver em baixo *Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS.*

Descrição das reações adversas selecionadas

Adicionalmente às experiências adversas relacionadas com o fármaco descritas acima, experiências adversas notificadas independentemente da relação causal com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5% e mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina, incluíram infeções do trato respiratório superior e nasofaringite. Experiências adversas adicionais reportadas independentemente da relação causal com a medicação que ocorreram mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina (não atingindo o nível 5 %, mas que ocorreram com uma incidência superior a > 0,5 % com a sitagliptina do que com o grupo controlo) incluíram osteoartrite e dor nas extremidades.

Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos com sitagliptina em monoterapia. Estes incluíram hipoglicemia (muito frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), gripe (frequente com insulina (com ou sem metformina)), náuseas e vómitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina) e boca seca (pouco frequente com insulina (com ou sem metformina)).

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

O Ensaio para Avaliar os Resultados Cardiovasculares com Sitagliptina "Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)" incluiu 7.332 doentes num braço que recebeu sitagliptina, 100 mg por dia (ou 50 mg por dia, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m^2), e 7.339 doentes num braço que recebeu placebo, numa análise por intenção-de-tratar. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. A incidência global dos acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo.

Na análise da população por intenção-de-tratar, entre os doentes a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia no início do tratamento, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,7 % em doentes que receberam sitagliptina e 2,5 % em doentes que receberam placebo; entre os doentes que não estavam a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia inicialmente, a incidência de hipoglicemia grave foi de 1,0 % em doentes que receberam sitagliptina e 0,7 % em doentes que receberam placebo. A incidência dos acontecimentos de pancreatite confirmados por adjudicação foi de 0,3 % em doentes que receberam sitagliptina e 0,2 % em doentes que receberam placebo.

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

Durante os ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, foram administradas doses únicas de sitagliptina até 800 mg. Num estudo com uma dose de 800 mg de sitagliptina foram observados aumentos mínimos do intervalo QTc, os quais não foram considerados relevantes do ponto de vista clínico. Não há experiência com doses acima de 800 mg em estudos clínicos. Em estudos de doses múltiplas de Fase I, não houve reações adversas clínicas relacionadas com a dose observadas com a sitagliptina, quando foram administradas doses até 600 mg por dia durante períodos até 10 dias e de 400 mg por dia durante períodos até 28 dias.

Em caso de sobredosagem, é razoável aplicar as medidas de suporte habituais, por ex., remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, fazer a monitorização clínica (incluindo a realização de um eletrocardiograma) e instituir terapêutica de suporte, se necessário.

A sitagliptina é moderadamente dialisável. Em estudos clínicos, aproximadamente 13,5 % da dose foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas. Poderá ser considerado o prolongamento da hemodiálise, se clinicamente apropriado. Não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), código ATC: A10BH01.

Mecanismo de ação
Xelevia é um membro de uma classe de fármacos anti-hiperglicémicos orais denominados inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). A melhoria do controlo da glicemia observado com este medicamento pode ser mediada através do aumento dos níveis de hormonas incretinas ativas. As hormonas incretinas, incluindo o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico dependente da glucose (GIP), são libertadas pelo intestino ao longo do dia e os seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas fazem parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glucose. Quando as concentrações de glicemia são normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e libertação de insulina a partir células beta do pâncreas por mecanismos de sinalização intracelular que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com GLP-1 ou com inibidores do DPP-4 em modelos animais de diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a capacidade de resposta das células beta à glucose e estimular a biossíntese e libertação de insulina. Com níveis de insulina mais elevados, aumenta a utilização de glucose pelos tecidos. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa do pâncreas. Concentrações mais reduzidas de glucagon, em conjunto com níveis mais elevados de insulina, levam à diminuição da produção de glucose hepática, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicemia. Os efeitos do GLP-1 e do GIP são dependentes da glucose pelo que, quando as concentrações de glicemia são baixas, não se observam estimulação da libertação de insulina nem supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. Tanto em relação ao GLP-1 como ao GIP, a estimulação da libertação de insulina aumenta quando os níveis de glucose se elevam acima das concentrações normais. Além disso, o GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e de GIP. Através do

aumento dos níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a libertação de insulina e diminui os níveis de glucagon de modo dependente da glucose. Nos doentes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, estas alterações nos níveis de insulina e de glucagon levam a uma diminuição da hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. O mecanismo dependente da glucose da sitagliptina difere do mecanismo das sulfonilureias, que aumentam a secreção da insulina mesmo quando os níveis de glucose são baixos, podendo provocar hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 e em indivíduos saudáveis. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

Num estudo de dois dias em indivíduos saudáveis, a sitagliptina isoladamente aumentou as concentrações do GLP-1 ativo, enquanto a metformina isoladamente aumentou as concentrações do GLP-1 total e ativo de igual forma. A administração concomitante de sitagliptina e metformina teve um efeito aditivo nas concentrações do GLP-1 ativo. A sitagliptina, mas não a metformina, aumentou as concentrações do GIP ativo.

Eficácia e segurança clínicas
No global, a sitagliptina melhorou o controlo da glicemia quando administrada em monoterapia ou num tratamento de associação (ver Tabela 2).

Realizaram-se dois estudos para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com sitagliptina. O tratamento com 100 mg de sitagliptina uma vez por dia em monoterapia proporcionou melhorias significativas nos níveis da HbA_{1c}, da glucose plasmática em jejum (GPJ) e da glucose pós-prandial às 2 horas (PPG 2 horas), em comparação com o placebo nos dois estudos, respetivamente com a duração de 18 e 24 semanas. Foi observada uma melhoria dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA-β (Avaliação do modelo homeostático-β), o rácio entre proinsulina e insulina e as determinações da capacidade de resposta das células beta através do "teste de tolerância após refeições padrão frequentes". A incidência observada de hipoglicemia em doentes tratados com sitagliptina foi semelhante à do placebo. O peso corporal não aumentou em relação ao valor inicial com a terapêutica com sitagliptina em qualquer um dos estudos, em comparação com uma pequena redução registada em doentes aos quais foi administrado placebo.

A sitagliptina 100 mg uma vez por dia proporcionou melhorias significativas dos níveis de glicemia em comparação com o placebo nos dois estudos de 24 semanas em que a sitagliptina foi utilizada como terapêutica adjuvante, respetivamente, em associação com metformina e em associação com pioglitazona. A alteração do peso corporal em relação ao valor inicial foi semelhante nos doentes tratados com sitagliptina em comparação com o placebo. Nestes estudos, foi referida uma incidência de hipoglicemia semelhante nos doentes tratados com sitagliptina ou com placebo.

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada a glimepirida em monoterapia ou a glimepirida em associação com metformina. A adição de sitagliptina a glimepirida em monoterapia ou a glimepirida e metformina proporcionou melhorias significativas nos níveis da glicemia. Nos doentes tratados com sitagliptina registou-se um discreto aumento do peso corporal em comparação com os que receberam placebo.

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 26 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à associação de pioglitazona e metformina. A adição de sitagliptina à pioglitazona e metformina proporcionou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. A variação do peso relativamente aos valores iniciais foi idêntica para os doentes tratados com sitagliptina comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia foi também semelhante em doentes tratados com sitagliptina ou placebo.

Um estudo, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à insulina (numa dose estável durante pelo menos 10 semanas) com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg). Em doentes

a utilizar insulina pré-misturada a dose média diária foi de 70,9 U/dia. Em doentes a usar insulina não pré-misturada (de ação intermédia ou lenta), a dose média diária foi de 44,3 U/dia. A adição de sitagliptina à insulina resultou em melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. Não houve alteração significativa no peso corporal em ambos os grupos em relação aos valores iniciais.

Num estudo fatorial, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, de uma terapêutica inicial, a sitagliptina 50 mg duas vezes por dia em associação com a metformina (500 mg ou 1.000 mg duas vezes por dia) proporcionou melhoria significativa dos níveis de glicemia em comparação com qualquer um dos fármacos em monoterapia. A redução do peso corporal registada com a associação de sitagliptina e metformina foi semelhante à observada com metformina isoladamente ou com placebo; não se registou qualquer alteração em relação ao valor inicial nos doentes tratados com sitagliptina em monoterapia. A incidência de hipoglicemia foi semelhante em todos os grupos de tratamento.

Tabela 2: resultados da HbA_{1c} nos estudos controlados com placebo em monoterapia e com terapêutica combinada*

Estudo	Valor Basal Médio da HbA_{1c} (%)	Variação Média em relação aos valores basais da HbA_{1c} (%)[†]	Variação Média corrigida com Placebo da HbA_{1c} (%)[†] (IC 95%)
Estudos em monoterapia			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia[§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6[‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia[‖] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8[‡] (-1,0; -0,6)
Estudos com Terapêutica Combinada			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com metformina[‖] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7[‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona[‖] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7[‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida[‖] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida + metformina[‖] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona + metformina[#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7[‡] (-1,0; -0,5)

Estudo	Valor Basal Médio da HbA_{1c} (%)	Variação Média em relação aos valores basais da HbA_{1c} (%)[†]	Variação Média corrigida com Placebo da HbA_{1c} (%)[†] (IC 95%)
Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia)[‖]: Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8; -1,3)
Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia)[‖]: Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com insulina (+/- metformina)[‖] (N=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡,¶] (-0,7; -0,4)

* População Tratada Todos os Doentes (uma análise por intenção-de-tratar).
[†] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para a situação da terapêutica anti-hiperglicémica anterior e valor basal
[‡] p<0,001 em comparação com placebo ou com placebo + tratamento combinado.
[§] (%) da HbA_{1c} na semana 18.
[‖] (%) da HbA_{1c} na semana 24.
[#] (%) da HbA_{1c} na semana 26.
[¶] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para utilização da metformina na Visita 1 (sim/não), utilização da insulina na Visita 1 (pré-misturada vs. não pré-misturada [de ação intermédia ou ação lenta]) e valor inicial. Tratamento por estrato (utilização de metformina e insulina) de interação quando não significativas (p> 0,10).

Um estudo controlado por ativo (metformina), com duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da administração de 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia (N=528), em comparação com a administração de metformina (N=522). Este estudo envolveu doentes com controlo glicémico inadequado, a fazerem dieta e exercício físico, e que não estavam sob terapêutica anti-hiperglicémica (sem terapêutica há, pelo menos, 4 meses). A dose média de metformina foi de, aproximadamente, 1.900 mg por dia. A redução da HbA_{1c} desde os valores iniciais de 7,2 % foi de -0,43 % para a sitagliptina e de -0,57 % para a metformina (por Análise de Protocolo). Nos doentes tratados com sitagliptina, a incidência global de reações adversas gastrointestinais relacionadas com o fármaco foi de 2,7 % comparativamente com 12,6 % nos doentes tratados com metformina. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). Em ambos os grupos observou-se uma redução do peso corporal comparativamente aos valores iniciais (sitagliptina, -0,6 Kg; metformina -1,9 Kg).

Num estudo que comparou a eficácia e segurança da adição de sitagliptina 100 mg uma vez por dia ou de glipizida (uma sulfonilureia) em doentes com controlo inadequado da glicemia em tratamento com metformina em monoterapia, a sitagliptina foi semelhante à glipizida na redução da HbA_{1c}. A dose média de glipizida usada no grupo comparador foi de 10 mg por dia com, aproximadamente, 40 % dos doentes a necessitar de uma dose de glipizida ≤ 5 mg/dia ao longo do estudo. No entanto, houve mais descontinuações no grupo da sitagliptina devido a falta de eficácia, do que no grupo da glipizida. Os doentes tratados com sitagliptina apresentaram uma diminuição média do peso corporal, significativa em relação ao valor inicial, em comparação com os doentes tratados com glipizida que apresentaram um ganho de peso significativo (-1,5 vs. +1,1 Kg). Neste estudo, o rácio entre proinsulina e insulina, um marcador da eficiência da síntese e libertação de insulina, melhorou com o tratamento com sitagliptina e deteriorou-se com o tratamento com glipizida. A incidência de hipoglicemia no grupo de sitagliptina (4,9 %) foi significativamente mais baixa do que a do grupo da glipizida (32,0 %).

Um estudo com a duração de 24 semanas, controlado por placebo, que envolveu 660 doentes foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia poupadora de insulina da sitagliptina (100 mg por dia)

adicionada à insulina glargina, com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg) durante a intensificação da terapêutica com insulina. O valor inicial de HBA_{1c} foi de 8,74 % e o valor inicial da dose de insulina foi de 37 UI/dia. Os doentes foram instruídos para titular a sua dose de insulina glargina com base nos valores da glucose em jejum obtidos nas tiras de teste. Na Semana 24, o aumento na dose diária da insulina foi de 19 UI/dia em doentes tratados com sitagliptina e 24 UI/dia em doentes tratados com placebo. A redução na HBA_{1c} para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) foi de -1,31 % em comparação com -0,87 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina), uma diferença de -0,45 % [95 % IC: -0,60; -0,29]. A incidência de hipoglicemia foi de 25,2 % para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) e de 36,8 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina). A diferença foi devida essencialmente a uma maior percentagem de doentes no grupo do placebo que experimentou 3 ou mais episódios de hipoglicemia (9,4 vs. 19,1 %). Não houve diferença na incidência de hipoglicemia grave.

Foi realizado um estudo em doentes com compromisso renal moderado a grave que comparou a sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, com a glipizida 2,5 a 20 mg/dia. Este estudo incluiu 423 doentes com compromisso renal crónico (taxa de filtração glomerular estimada < 50 ml/min). Após 54 semanas, a redução média na HbA_{1c} a partir dos valores iniciais foi de -0,76 % com a sitagliptina e -0,64% com a glipizida (Análise Por Protocolo). Neste estudo, o perfil de eficácia e segurança da sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, foi geralmente idêntica ao observado nos outros estudos em monoterapia em doentes com função renal normal. A incidência de hipoglicemia no grupo da sitagliptina (6,2 %) foi significativamente inferior à observada no grupo da glipizida (17,0 %). Houve também uma diferença significativa entre os grupos relativamente à alteração do peso corporal a partir dos valores iniciais (sitagliptina -0,6 Kg; glipizida +1,2 Kg).

Foi realizado outro estudo que comparou a sitagliptina a 25 mg, uma vez por dia, com a glipizida 2,5 a 20 mg/dia, em 129 doentes com doença renal de fase terminal em diálise. Após 54 semanas, a diminuição média da HbA_{1c} a partir dos valores iniciais foi de -0,72 % com a sitagliptina e -0,87 % com a glipizida. Neste estudo, o perfil de eficácia e segurança da sitagliptina a 25 mg, uma vez por dia, foi geralmente idêntico ao observado nos outros estudos em monoterapia em doentes com função renal normal. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina 6,3 %; glipizida 10,8 %).

Num outro estudo realizado em 91 doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal crónico (clearance da creatinina < 50 ml/min), a segurança e tolerabilidade do tratamento com sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, foram geralmente idênticas ao placebo. Para além disso, após 12 semanas, as reduções médias da HbA_{1c} (sitagliptina -0,59%; placebo -0,18%) e GPJ (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) foram geralmente idênticas às observadas nos estudos em monoterapia em doentes com função renal normal (ver secção 5.2).

O TECOS foi um estudo aleatorizado, realizado em 14.671 doentes (incluídos na análise da população por intenção-de-tratar) com valores de $HbA_{1c} \geq 6,5$ a 8,0 % e doença cardiovascular (CV) estabelecida, em que 7.332 receberam 100 mg de sitagliptina diariamente (ou 50 mg diariamente, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m^2) e 7.339 receberam placebo adicionalmente ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. Doentes com taxa de filtração glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m^2 não foram incluídos neste estudo. A população em estudo incluiu 2.004 doentes com idade ≥ 75 anos e 3.324 doentes com compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m^2).

Durante o decurso do estudo, a diferença média global estimada (desvio padrão) na HbA_{1c} entre a sitagliptina e o grupo placebo foi de 0,29 % (0,01), 95 % IC (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

O parâmetro de avaliação final cardiovascular primário foi um composto da primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou internamento por angina instável. Os parâmetros de avaliação final cardiovasculares secundários

incluíram a primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; primeira ocorrência dos componentes individuais do composto primário; mortalidade por qualquer causa; e internamentos por insuficiência cardíaca congestiva.

Após um acompanhamento mediano de 3 anos, sitagliptina, quando adicionado ao tratamento convencional, não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* ou o risco de internamento por insuficiência cardíaca em comparação com o tratamento convencional sem sitagliptina, em doentes com diabetes tipo 2 (Tabela 3).

Tabela 3. Taxas dos Resultados Cardiovasculares Compostos e Resultados Secundários Principais

	Sitagliptina 100 mg		**Placebo**			
	N (%)	**Taxa de incidência por 100 doentes-anos***	**N (%)**	**Taxa de incidência por 100 doentes-anos***	**Taxa de Risco (95% IC)**	**Valor-p†**
Análise da População por Intenção-de-Tratar						
Número de doentes	**7.332**		**7.339**			
Parâmetro de Avaliação final Primário Composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou internamento por angina instável)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	<0,001
Parâmetro de Avaliação final Secundário Composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	<0,001
Resultados Secundários						
Morte cardiovascular	380 (5.2)	1,7	366 (5.0)	1,7	1,03 (0.89-1.19)	0,711
Enfarte do miocárdio (fatal e não fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1.11)	0,487
AVC (fatal e não fatal)	178 (2.4)	0,8	183 (2.5)	0,9	0,97 (0.79–1.19)	0,760
Internamento por angina instável	116 (1.6)	0,5	129 (1.8)	0,6	0,90 (0.70–1.16)	0,419
Mortalidade por qualquer causa	547 (7.5)	2,5	537 (7.3)	2,5	1,01 (0.90–1.14)	0,875
Internamento por insuficiência cardíaca congestiva ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1.20)	0,983

* A taxa de incidência por 100 doentes-anos é calculada como 100 × (número total de doentes com n.º de acontecimentos ≥ 1 durante o período elegível de exposição pelo seguimento do total doentes-anos).
† Com base num modelo Cox estratificado por região. Para o parâmetro de avaliação final composto os valores-p correspondem a um teste de não-inferioridade, pretendendo demostrar que a taxa de risco é inferior a 1,3. Para todos os outros parâmetros de avaliação final os valores-p correspondem a um teste de diferenças entre as taxas de risco
‡ A análise dos internamentos por insuficiência cardíaca foi ajustada para antecedentes de insuficiência cardíaca basal.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xelevia em um ou mais subgrupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração de uma dose oral de 100 mg a indivíduos saudáveis, a sitagliptina foi rapidamente absorvida, com os picos de concentrações plasmáticas (mediana do T_{max}) a ocorrerem entre 1 a 4 horas após a administração, a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52 µM·h, a C_{max} foi de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é, aproximadamente, 87 %. Uma vez que a administração concomitante de uma refeição rica em gorduras com sitagliptina não teve qualquer efeito na farmacocinética, Xelevia pode ser administrado com ou sem alimentos.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou proporcionalmente à dose. Não foi estabelecida proporcionalidade com a dose para a C_{max} e para a C_{24h} (C_{max} moderadamente superior ao valor proporcional à dose, e C_{24h} moderadamente inferior ao valor proporcional à dose).

Distribuição
O volume médio de distribuição no estado estacionário após a administração de uma dose intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a indivíduos saudáveis é, aproximadamente, 198 litros. A fração de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38 %).

Biotransformação
A sitagliptina é primariamente eliminada inalterada na urina e o metabolismo é uma via de menor importância. Aproximadamente 79 % da sitagliptina é excretada inalterada na urina.

Após a administração de uma dose oral de sitagliptina[^{14}C], aproximadamente 16 % da radioatividade foi excretada como metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detetados em níveis residuais e não se prevê que contribuam para a atividade inibidora plasmática do DPP-4 pela sitagliptina. Os estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8.

Os dados *in vitro* demonstraram que a sitagliptina não é um inibidor das isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, e que não é um indutor do CYP3A4 e do CYP1A2.

Eliminação
Após a administração oral de uma dose de sitagliptina[^{14}C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 100 % da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (13 %) ou na urina (87 %) no prazo de uma semana após a administração. A semivida terminal ($t_{1/2}$) aparente após a administração de uma dose oral de 100 mg de sitagliptina foi, aproximadamente, 12,4 horas. A acumulação de sitagliptina é mínima com doses múltiplas. A clearance renal foi, aproximadamente, 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato do transportador-3 aniónico orgânico humano (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. Não foi estabelecida a relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina. A sitagliptina também é um substrato da glicoproteína-p, que pode estar também envolvida na mediação da eliminação renal de sitagliptina. No entanto, a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a clearance renal da sitagliptina. A

sitagliptina não é um substrato para os transportadores OCT2, OAT1 ou PEPT1/2. *In vitro*, a sitagliptina não inibiu o transporte mediado pelo OAT3 (IC50=160 μM) ou pela glicoproteína-p (até 250 μM) em concentrações plasmáticas relevantes a nível terapêutico. Num estudo clínico, a sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina, indicando que a sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p.

Características dos doentes
O perfil farmacocinético da sitagliptina foi geralmente semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

Compromisso renal
Foi realizado um estudo aberto, com dose única, para avaliar a farmacocinética de uma dose reduzida de sitagliptina (50 mg) em doentes com vários graus de compromisso renal crónico, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. O estudo incluiu doentes com compromisso renal classificados de acordo com a clearance da creatinina, como ligeiro (50 a < 80 ml/min), moderado (30 a < 50 ml/min) e grave (< 30 ml/min), assim como indivíduos com doença renal de fase terminal submetidos a hemodiálise.

Os doentes com compromisso renal ligeiro não apresentaram um aumento clinicamente significativo da concentração plasmática de sitagliptina, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. Em doentes com compromisso renal moderado foi observado um aumento aproximadamente para o dobro da AUC plasmática da sitagliptina, e em doentes com compromisso renal grave e doença renal de fase terminal, submetidos a hemodiálise, um aumento aproximadamente para o quádruplo da AUC plasmática da sitagliptina, quando comparados com indivíduos controlo saudáveis normais. A sitagliptina foi moderadamente removida por hemodiálise (13,5 % durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração). Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com compromisso renal moderado e grave, assim como em doentes com doença renal de fase terminal que necessitam de diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste da dose de Xelevia em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação ≤ 9 na escala de Child-Pugh). Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh). Contudo, dado que a sitagliptina é principalmente eliminada por via renal, não se prevê que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos
Não é necessário ajuste da dose em função da idade. A idade não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base na análise farmacocinética da população a partir dos dados de Fase I e Fase II. Os idosos (65 a 80 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de sitagliptina, aproximadamente, 19 % superiores às dos indivíduos mais novos.

Pediatria
Não foram realizados estudos com Xelevia em doentes pediátricos.

Outras características dos doentes
Não é necessário qualquer ajuste da dose em função do sexo, raça ou IMC (índice de massa corporal). Estas características não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base numa análise composta dos dados farmacocinéticos de Fase I e numa análise farmacocinética da população a partir dos dados de Fase I e Fase II.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observadas toxicidade renal e hepática em roedores com valores de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humana, tendo-se verificado que o nível de exposição sem

efeito é 19 vezes superior ao nível de exposição humana. Foram observadas anomalias nos dentes incisivos de ratos com níveis de exposição 67 vezes superiores ao nível de exposição clínico; o nível de exposição sem este efeito foi 58 vezes superior, com base num estudo em ratos com duração de 14 semanas. Desconhece-se a relevância destas observações para os seres humanos. Foram observados em cães sinais físicos transitórios relacionados com o tratamento, alguns dos quais sugerem toxicidade neural, tais como respiração de boca aberta, salivação, emese espumosa branca, ataxia, tremores, atividade diminuída e/ou postura arqueada, com níveis de exposição aproximadamente 23 vezes superiores ao nível de exposição clínico. Além disso, a análise histológica revelou degeneração muito ligeira a ligeira do músculo esquelético em doses que resultaram em níveis de exposição sistémica, aproximadamente, 23 vezes superiores ao nível de exposição humano. Para estas observações, o nível de exposição sem efeito foi 6 vezes superior ao nível de exposição clínico.

A sitagliptina não demonstrou ser genotóxica em estudos pré-clínicos. A sitagliptina não foi carcinogénica em ratinhos. Nos ratos registou-se uma maior incidência de adenomas e carcinomas hepáticos com níveis de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humano. Uma vez que a hepatotoxicidade revelou estar correlacionada com a indução de neoplasia hepática em ratos, este aumento da incidência de tumores hepáticos em ratos foi provavelmente secundária a toxicidade hepática crónica com esta dose elevada. Devido à elevada margem de segurança (19 vezes para este nível sem efeito), estas alterações neoplásicas não são consideradas relevantes para os seres humanos.

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos macho e fêmea aos quais se administrou sitagliptina antes e no período de acasalamento.

A sitagliptina não demonstrou quaisquer efeitos adversos num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva revelaram um ligeiro aumento da incidência relacionada com o tratamento de malformações das costelas fetais (costelas ausentes, hipoplásicas e onduladas) nas crias de ratos com níveis de exposição sistémica mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Foi observada toxicidade materna nos coelhos com níveis de exposição mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Devido às elevadas margens de segurança, estas observações não sugerem um risco relevante para a reprodução humana. A sitagliptina é secretada em quantidades consideráveis no leite de ratos lactantes (rácio leite/plasma: 4:1).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
celulose microcristalina (E460)
hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341)
croscarmelose sódica (E468)
estearato de magnésio (E470b)
fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido:
álcool polivinílico
macrogol 3350
talco (E553b)
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro vermelho (E172)
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 opacos (PVC/PE/PVDC e alumínio). Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película e de 50 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

EU/1/07/382/001
EU/1/07/382/002
EU/1/07/382/003
EU/1/07/382/004
EU/1/07/382/005
EU/1/07/382/006
EU/1/07/382/019
EU/1/07/382/020

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

Data da primeira autorização: 21 de março de 2007
Data da última renovação: 20 de janeiro de 2012

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.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 50 mg de sitagliptina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película redondo, de cor bege claro, com "112" numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, Xelevia está indicado para melhorar o controlo da glicemia:

Em monoterapia

- Em doentes não controlados de forma adequada pela dieta e o exercício isoladamente e para os quais a administração de metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância.

Em terapêutica oral dupla em associação com

- metformina quando a dieta e o exercício, associados a metformina em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

- uma sulfonilureia quando a dieta e o exercício, associados a uma dose máxima tolerada de sulfonilureia em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia e quando a metformina é inapropriada devido a contraindicação ou intolerância.

- um agonista do recetor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPARγ) (i.e. uma tiazolidinediona) quando a utilização do agonista do PPARγ é apropriada e a dieta e o exercício associados ao agonista do PPARγ isoladamente não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Em terapêutica oral tripla em associação com

- uma sulfonilureia e metformina quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam o adequado controlo da glicemia.

- um agonista do PPARγ e a metformina quando a utilização do agonista do PPARγ é apropriada e quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Xelevia está também indicado como terapêutica adjuvante à insulina (com ou sem metformina) quando a dieta e o exercício, associados a uma dose estável de insulina, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A dose de é de 100 mg de sitagliptina uma vez por dia. Quando é utilizada em associação com a metformina e/ou com um agonista do PPARγ, a dose da metformina e/ou do agonista do PPARγ deve ser mantida e Xelevia deve ser administrado concomitantemente.

Nos casos em que Xelevia é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, deve considerar-se a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4.).

Se for esquecida uma dose de Xelevia, deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Não se deve tomar uma dose dupla no mesmo dia.

Populações especiais
Compromisso renal
Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento anti-diabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal.

Para doentes com compromisso renal ligeiro (clearance da creatinina [ClCr] ≥ 50 ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose.

Para doentes com compromisso renal moderado (ClCr ≥ 30 a < 50 ml/min), a dose de Xelevia é 50 mg uma vez por dia.

Para doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) ou com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal, a dose de Xelevia é de 25 mg uma vez por dia. O tratamento pode ser administrado independentemente do momento da diálise.

Uma vez que existe um ajuste da dosagem com base na função renal, é recomendada a avaliação da função renal antes do início do tratamento com Xelevia e periodicamente a partir daí.

Compromisso hepático
Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Xelevia não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e deve ser exercida precaução (ver secção 5.2).

No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não é expectável que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste da dose baseado na idade.

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

Modo de administração
Xelevia pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral
Xelevia não deve ser usado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite aguda
A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada com o risco de desenvolver pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave, persistente. Tem-se observado a resolução da pancreatite após a interrupção da sitagliptina (com ou sem tratamento de suporte), mas foram notificados casos muito raros de pancreatite hemorrágica ou necrosante e/ou morte. Se se suspeitar de pancreatite, Xelevia e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser interrompidos; se for confirmada pancreatite aguda, Xelevia não deve ser reiniciado. Deve ser usada precaução em doentes com história de pancreatite.

Hipoglicemia quando usado em associação com outros medicamentos anti-hiperglicémicos
Nos ensaios clínicos com Xelevia usado em monoterapia e como parte de uma terapêutica de associação com medicamentos que não provocam, reconhecidamente, hipoglicemia (ou seja, metformina e/ou um agonista do PPARγ), as taxas de hipoglicemia notificadas com sitagliptina, foram semelhantes às taxas dos doentes a tomar placebo. Foi observada hipoglicemia quando a sitagliptina foi utilizada em associação com insulina ou com uma sulfonilureia. Assim, para reduzir o risco de hipoglicemia, dever-se-á considerar a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina (ver secção 4.2).

Compromisso renal
A sitagliptina é excretada por via renal. Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com compromisso renal moderado ou grave, assim como em doentes com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento anti-diabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal.

Reações de hipersensibilidade
Na pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina. Estas reações incluem anafilaxia, angiedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. O aparecimento destas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento, com algumas notificações após a primeira dose. Se se suspeita de reação de hipersensibilidade, o Xelevia deve ser interrompido. Outras causas potenciais para o acontecimento devem ser avaliadas e um tratamento alternativo para a diabetes deve ser iniciado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina
Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos coadministrados.

Estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina é o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8. Em doentes com função renal normal, o metabolismo, incluindo pelo CYP3A4, desempenha apenas um pequeno papel na clearance da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da

sitagliptina em caso de compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Por esta razão, é possível que os inibidores potentes do CYP3A4 (i.e., cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) possam alterar a farmacocinética da sitagliptina em doentes com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de compromisso renal não foram avaliados num estudo clínico.

Os estudos *in vitro* sobre o transporte demonstraram que a sitagliptina é um substrato para a glicoproteína-p e para o transportador aniónico orgânico-3 (OAT3). O transporte da sitagliptina mediado pelo OAT3 foi inibido *in vitro* pela probenecida, apesar do risco de interações com significado clínico se considerar baixo. A administração concomitante de inibidores do OAT3 não foi avaliada *in vivo*.

Metformina: A administração concomitante de doses múltiplas de 1.000 mg de metformina duas vezes por dia, com 50 mg de sitagliptina, não alterou significativamente a farmacocinética da sitagliptina em doentes com diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Foi realizado um estudo para avaliar o efeito da ciclosporina, um inibidor potente da glicoproteína-p, na farmacocinética da sitagliptina. A administração concomitante de uma dose oral única de 100 mg de sitagliptina e de uma dose oral única de 600 mg de ciclosporina aumentou a AUC e a C_{max} da sitagliptina em, aproximadamente, 29 % e 68 %, respetivamente. Estas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A clearance renal da sitagliptina não foi alterada de forma significativa. Logo, não serão de esperar interações significativas com outros inibidores da glicoproteína-p.

Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos
Digoxina: A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina. Após a administração diária de 0,25 mg de digoxina concomitantemente com 100 mg de sitagliptina durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina foi aumentada, em média, em cerca de 11 % e a C_{max} plasmática, em média, em cerca de 18 %. Não é recomendado qualquer ajuste da dose da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade de digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente.

Os estudos *in vitro* sugerem que a sitagliptina não inibe nem induz as isoenzimas do CYP450. Nos estudos clínicos, a sitagliptina não alterou de forma significativa a farmacocinética da metformina, gliburida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina ou dos contracetivos orais, evidenciando *in vivo* uma baixa propensão para causar interações com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e transportador catiónico orgânico (OCT). A sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p *in vivo*.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização de sitagliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Devido à ausência de dados no ser humano, Xelevia não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação
Desconhece-se se a sitagliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais revelaram a excreção de sitagliptina no leite. Xelevia não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade
Os dados em animais não sugerem um efeito do tratamento com sitagliptina na fertilidade dos machos e das fêmeas. Os dados disponíveis no ser humano são escassos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Xelevia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, a conduzir ou a utilizar máquinas deve tomar-se em consideração que foram notificadas tonturas e sonolência.

Além disso, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Xelevia é utilizado em associação com a sulfonilureia ou com a insulina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
Foram notificadas reações adversas graves, incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade. Foi notificada hipoglicemia em associação com a sulfonilureia (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas são indicadas a seguir (Tabela 1) 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); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muito raras (<1/10.000) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Frequência de reações adversas identificadas em estudos clínicos controlados com placebo da sitagliptina em monoterapia e experiência pós-comercialização

Reação adversa	**Frequência da reação adversa**
Doenças do sistema imunitário	
reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas[*,†]	Frequência desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	
hipoglicemia[†]	Frequente
Doenças do sistema nervoso	
cefaleias	Frequente
tonturas	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
doença pulmonar intersticial[*]	Frequência desconhecida
Doenças gastrointestinais	
obstipação	Pouco frequente
vómitos[*]	Frequência desconhecida
pancreatite aguda [*,†,‡]	Frequência desconhecida
pancreatite necrosante e hemorrágica fatal e não-fatal[*,†]	Frequência desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
prurido[*]	Pouco frequente
angiedema[*,†]	Frequência desconhecida
erupção cutânea[*,†]	Frequência desconhecida
urticária[*,†]	Frequência desconhecida
vasculite cutânea[*,†]	Frequência desconhecida

Reação adversa	Frequência da reação adversa
situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frequência desconhecida
penfigóide bolhoso*	Frequência desconhecida
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
artralgia*	Frequência desconhecida
mialgia*	Frequência desconhecida
dorsalgia*	Frequência desconhecida
artropatia*	Frequência desconhecida
Doenças renais e urinárias	
função renal insuficiente*	Frequência desconhecida
insuficiência renal aguda*	Frequência desconhecida

*Reações adversas que foram identificadas através da vigilância pós-comercialização.

†**Ver secção 4.4.**

‡ Ver em baixo *Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS.*

Descrição das reações adversas selecionadas

Adicionalmente às experiências adversas relacionadas com o fármaco descritas acima, experiências adversas notificadas independentemente da relação causal com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5% e mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina, incluíram infeções do trato respiratório superior e nasofaringite. Experiências adversas adicionais reportadas independentemente da relação causal com a medicação que ocorreram mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina (não atingindo o nível 5 %, mas que ocorreram com uma incidência superior a > 0,5 % com a sitagliptina do que com o grupo controlo) incluíram osteoartrite e dor nas extremidades.

Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos com sitagliptina em monoterapia. Estes incluíram hipoglicemia (muito frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), gripe (frequente com insulina (com ou sem metformina)), náuseas e vómitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina) e boca seca (pouco frequente com insulina (com ou sem metformina)).

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

O Ensaio para Avaliar os Resultados Cardiovasculares com Sitagliptina "Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)" incluiu 7.332 doentes num braço que recebeu sitagliptina, 100 mg por dia (ou 50 mg por dia, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m^2), e 7.339 doentes num braço que recebeu placebo, numa análise por intenção-de-tratar. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. A incidência global dos acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo.

Na análise da população por intenção-de-tratar, entre os doentes a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia no início do tratamento, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,7 % em doentes que receberam sitagliptina e 2,5 % em doentes que receberam placebo; entre os doentes que não estavam a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia inicialmente, a incidência de hipoglicemia grave foi de 1,0 % em doentes que receberam sitagliptina e 0,7 % em doentes que receberam placebo. A incidência dos acontecimentos de pancreatite confirmados por adjudicação foi de 0,3 % em doentes que receberam sitagliptina e 0,2 % em doentes que receberam placebo.

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

Durante os ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, foram administradas doses únicas de sitagliptina até 800 mg. Num estudo com uma dose de 800 mg de sitagliptina foram observados aumentos mínimos do intervalo QTc, os quais não foram considerados relevantes do ponto de vista clínico. Não há experiência com doses acima de 800 mg em estudos clínicos. Em estudos de doses múltiplas de Fase I, não houve reações adversas clínicas relacionadas com a dose observadas com a sitagliptina, quando foram administradas doses até 600 mg por dia durante períodos até 10 dias e de 400 mg por dia durante períodos até 28 dias.

Em caso de sobredosagem, é razoável aplicar as medidas de suporte habituais, por ex., remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, fazer a monitorização clínica (incluindo a realização de um eletrocardiograma) e instituir terapêutica de suporte, se necessário.

A sitagliptina é moderadamente dialisável. Em estudos clínicos, aproximadamente 13,5 % da dose foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas. Poderá ser considerado o prolongamento da hemodiálise, se clinicamente apropriado. Não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), código ATC: A10BH01.

Mecanismo de ação
Xelevia é um membro de uma classe de fármacos anti-hiperglicémicos orais denominados inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). A melhoria do controlo da glicemia observado com este medicamento pode ser mediada através do aumento dos níveis de hormonas incretinas ativas. As hormonas incretinas, incluindo o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico dependente da glucose (GIP), são libertadas pelo intestino ao longo do dia e os seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas fazem parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glucose. Quando as concentrações de glicemia são normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e libertação de insulina a partir células beta do pâncreas por mecanismos de sinalização intracelular que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com GLP-1 ou com inibidores do DPP-4 em modelos animais de diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a capacidade de resposta das células beta à glucose e estimular a biossíntese e libertação de insulina. Com níveis de insulina mais elevados, aumenta a utilização de glucose pelos tecidos. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa do pâncreas. Concentrações mais reduzidas de glucagon, em conjunto com níveis mais elevados de insulina, levam à diminuição da produção de glucose hepática, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicemia. Os efeitos do GLP-1 e do GIP são dependentes da glucose pelo que, quando as concentrações de glicemia são baixas, não se observam estimulação da libertação de insulina nem supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. Tanto em relação ao GLP-1 como ao GIP, a estimulação da libertação de insulina aumenta quando os níveis de glucose se elevam acima das concentrações normais. Além disso, o GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e de GIP. Através do

aumento dos níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a libertação de insulina e diminui os níveis de glucagon de modo dependente da glucose. Nos doentes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, estas alterações nos níveis de insulina e de glucagon levam a uma diminuição da hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. O mecanismo dependente da glucose da sitagliptina difere do mecanismo das sulfonilureias, que aumentam a secreção da insulina mesmo quando os níveis de glucose são baixos, podendo provocar hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 e em indivíduos saudáveis. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

Num estudo de dois dias em indivíduos saudáveis, a sitagliptina isoladamente aumentou as concentrações do GLP-1 ativo, enquanto a metformina isoladamente aumentou as concentrações do GLP-1 total e ativo de igual forma. A administração concomitante de sitagliptina e metformina teve um efeito aditivo nas concentrações do GLP-1 ativo. A sitagliptina, mas não a metformina, aumentou as concentrações do GIP ativo.

Eficácia e segurança clínicas
No global, a sitagliptina melhorou o controlo da glicemia quando administrada em monoterapia ou num tratamento de associação (ver Tabela 2).

Realizaram-se dois estudos para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com sitagliptina. O tratamento com 100 mg de sitagliptina uma vez por dia em monoterapia proporcionou melhorias significativas nos níveis da HbA_{1c}, da glucose plasmática em jejum (GPJ) e da glucose pós-prandial às 2 horas (PPG 2 horas), em comparação com o placebo nos dois estudos, respetivamente com a duração de 18 e 24 semanas. Foi observada uma melhoria dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA-β (Avaliação do modelo homeostático-β), o rácio entre proinsulina e insulina e as determinações da capacidade de resposta das células beta através do "teste de tolerância após refeições padrão frequentes". A incidência observada de hipoglicemia em doentes tratados com sitagliptina foi semelhante à do placebo. O peso corporal não aumentou em relação ao valor inicial com a terapêutica com sitagliptina em qualquer um dos estudos, em comparação com uma pequena redução registada em doentes aos quais foi administrado placebo.

A sitagliptina 100 mg uma vez por dia proporcionou melhorias significativas dos níveis de glicemia em comparação com o placebo nos dois estudos de 24 semanas em que a sitagliptina foi utilizada como terapêutica adjuvante, respetivamente, em associação com metformina e em associação com pioglitazona. A alteração do peso corporal em relação ao valor inicial foi semelhante nos doentes tratados com sitagliptina em comparação com o placebo. Nestes estudos, foi referida uma incidência de hipoglicemia semelhante nos doentes tratados com sitagliptina ou com placebo.

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada a glimepirida em monoterapia ou a glimepirida em associação com metformina. A adição de sitagliptina a glimepirida em monoterapia ou a glimepirida e metformina proporcionou melhorias significativas nos níveis da glicemia. Nos doentes tratados com sitagliptina registou-se um discreto aumento do peso corporal em comparação com os que receberam placebo.

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 26 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à associação de pioglitazona e metformina. A adição de sitagliptina à pioglitazona e metformina proporcionou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. A variação do peso relativamente aos valores iniciais foi idêntica para os doentes tratados com sitagliptina comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia foi também semelhante em doentes tratados com sitagliptina ou placebo.

Um estudo, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à insulina (numa dose estável durante pelo menos 10 semanas) com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg). Em doentes

a utilizar insulina pré-misturada a dose média diária foi de 70,9 U/dia. Em doentes a usar insulina não pré-misturada (de ação intermédia ou lenta), a dose média diária foi de 44,3 U/dia. A adição de sitagliptina à insulina resultou em melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. Não houve alteração significativa no peso corporal em ambos os grupos em relação aos valores iniciais.

Num estudo fatorial, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, de uma terapêutica inicial, a sitagliptina 50 mg duas vezes por dia em associação com a metformina (500 mg ou 1.000 mg duas vezes por dia) proporcionou melhoria significativa dos níveis de glicemia em comparação com qualquer um dos fármacos em monoterapia. A redução do peso corporal registada com a associação de sitagliptina e metformina foi semelhante à observada com metformina isoladamente ou com placebo; não se registou qualquer alteração em relação ao valor inicial nos doentes tratados com sitagliptina em monoterapia. A incidência de hipoglicemia foi semelhante em todos os grupos de tratamento.

Tabela 2: resultados da HbA_{1c} nos estudos controlados com placebo em monoterapia e com terapêutica combinada*

Estudo	Valor Basal Médio da HbA_{1c} (%)	Variação Média em relação aos valores basais da HbA_{1c} (%)[†]	Variação Média corrigida com Placebo da HbA_{1c} (%)[†] (IC 95%)
Estudos em monoterapia			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia[§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6[‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia[‖] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8[‡] (-1,0; -0,6)
Estudos com Terapêutica Combinada			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com metformina[‖] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7[‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona[‖] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7[‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida[‖] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida + metformina[‖] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona + metformina[#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7[‡] (-1,0; -0,5)
Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia)[‖]: Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8; -1,3)

Estudo	Valor Basal Médio da HbA_{1c} (%)	Variação Média em relação aos valores basais da HbA_{1c} (%)[†]	Variação Média corrigida com Placebo da HbA_{1c} (%)[†] (IC 95%)
Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia)[‖]: Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com insulina (+/- metformina)[‖] (N=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡,¶] (-0,7; -0,4)

* População Tratada Todos os Doentes (uma análise por intenção-de-tratar).
[†] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para a situação da terapêutica anti-hiperglicémica anterior e valor basal
[‡] p<0,001 em comparação com placebo ou com placebo + tratamento combinado.
[§] (%) da HbA_{1c} na semana 18.
[‖] (%) da HbA_{1c} na semana 24.
[#] (%) da HbA_{1c} na semana 26.
[¶] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para utilização da metformina na Visita 1 (sim/não), utilização da insulina na Visita 1 (pré-misturada vs. não pré-misturada [de ação intermédia ou ação lenta]) e valor inicial. Tratamento por estrato (utilização de metformina e insulina) de interação quando não significativas (p> 0,10).

Um estudo controlado por ativo (metformina), com duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da administração de 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia (N=528), em comparação com a administração de metformina (N=522). Este estudo envolveu doentes com controlo glicémico inadequado, a fazerem dieta e exercício físico, e que não estavam sob terapêutica anti-hiperglicémica (sem terapêutica há, pelo menos, 4 meses). A dose média de metformina foi de, aproximadamente, 1.900 mg por dia. A redução da HbA_{1c} desde os valores iniciais de 7,2 % foi de -0,43 % para a sitagliptina e de -0,57 % para a metformina (por Análise de Protocolo). Nos doentes tratados com sitagliptina, a incidência global de reações adversas gastrointestinais relacionadas com o fármaco foi de 2,7 % comparativamente com 12,6 % nos doentes tratados com metformina. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). Em ambos os grupos observou-se uma redução do peso corporal comparativamente aos valores iniciais (sitagliptina, -0,6 Kg; metformina -1,9 Kg).

Num estudo que comparou a eficácia e segurança da adição de sitagliptina 100 mg uma vez por dia ou de glipizida (uma sulfonilureia) em doentes com controlo inadequado da glicemia em tratamento com metformina em monoterapia, a sitagliptina foi semelhante à glipizida na redução da HbA_{1c}. A dose média de glipizida usada no grupo comparador foi de 10 mg por dia com, aproximadamente, 40% dos doentes a necessitar de uma dose de glipizida ≤ 5 mg/dia ao longo do estudo. No entanto, houve mais descontinuações no grupo da sitagliptina devido a falta de eficácia, do que no grupo da glipizida. Os doentes tratados com sitagliptina apresentaram uma diminuição média do peso corporal, significativa em relação ao valor inicial, em comparação com os doentes tratados com glipizida que apresentaram um ganho de peso significativo (-1,5 vs. +1,1 Kg). Neste estudo, o rácio entre proinsulina e insulina, um marcador da eficiência da síntese e libertação de insulina, melhorou com o tratamento com sitagliptina e deteriorou-se com o tratamento com glipizida. A incidência de hipoglicemia no grupo de sitagliptina (4,9%) foi significativamente mais baixa do que a do grupo da glipizida (32,0 %).

Um estudo com a duração de 24 semanas, controlado por placebo, que envolveu 660 doentes foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia poupadora de insulina da sitagliptina (100 mg por dia) adicionada à insulina glargina, com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg) durante a intensificação da terapêutica com insulina. O valor inicial de HBA_{1c} foi de 8,74 % e o valor inicial da dose de insulina foi de 37 UI/dia. Os doentes foram instruídos para titular a sua dose de insulina glargina com base nos valores da glucose em jejum obtidos nas tiras de teste. Na Semana 24, o aumento na dose diária da insulina foi de 19 UI/dia em doentes tratados com sitagliptina e 24 UI/dia

em doentes tratados com placebo. A redução na HBA_{1c} para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) foi de -1,31 % em comparação com -0,87 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina), uma diferença de -0,45 % [95 % IC: -0,60; -0,29]. A incidência de hipoglicemia foi de 25,2 % para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) e de 36,8 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina). A diferença foi devida essencialmente a uma maior percentagem de doentes no grupo do placebo que experimentou 3 ou mais episódios de hipoglicemia (9,4 vs. 19,1 %). Não houve diferença na incidência de hipoglicemia grave.

Foi realizado um estudo em doentes com compromisso renal moderado a grave que comparou a sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, com a glipizida 2,5 a 20 mg/dia. Este estudo incluiu 423 doentes com compromisso renal crónico (taxa de filtração glomerular estimada < 50 ml/min). Após 54 semanas, a redução média na HbA_{1c} a partir dos valores iniciais foi de -0,76 % com a sitagliptina e -0,64% com a glipizida (Análise Por Protocolo). Neste estudo, o perfil de eficácia e segurança da sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, foi geralmente idêntico ao observado nos outros estudos em monoterapia em doentes com função renal normal. A incidência de hipoglicemia no grupo da sitagliptina (6,2 %) foi significativamente inferior à observada no grupo da glipizida (17,0 %). Houve também uma diferença significativa entre os grupos relativamente à alteração do peso corporal a partir dos valores iniciais (sitagliptina -0,6 Kg; glipizida +1,2 Kg).

Foi realizado outro estudo que comparou a sitagliptina a 25 mg, uma vez por dia, com a glipizida 2,5 a 20 mg/dia, em 129 doentes com doença renal de fase terminal em diálise. Após 54 semanas, a diminuição média da HbA_{1c} a partir dos valores iniciais foi de -0,72 % com a sitagliptina e -0,87 % com a glipizida. Neste estudo, o perfil de eficácia e segurança da sitagliptina a 25 mg, uma vez por dia, foi geralmente idêntico ao observado nos outros estudos em monoterapia em doentes com função renal normal. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina 6,3 %; glipizida 10,8 %).

Num outro estudo realizado em 91 doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal crónico (clearance da creatinina < 50 ml/min), a segurança e tolerabilidade do tratamento com sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, foram geralmente idênticas ao placebo. Para além disso, após 12 semanas, as reduções médias da HbA_{1c} (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) e GPJ (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) foram geralmente idênticas às observadas nos estudos em monoterapia em doentes com função renal normal (ver secção 5.2).

O TECOS foi um estudo aleatorizado, realizado em 14.671 doentes (incluídos na análise da população por intenção-de-tratar) com valores de $HbA_{1c} \geq 6,5$ a 8,0 % e doença cardiovascular (CV) estabelecida, em que 7.332 receberam 100 mg de sitagliptina diariamente (ou 50 mg diariamente, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m^2) e 7.339 receberam placebo adicionalmente ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. Doentes com taxa de filtração glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m^2 não foram incluídos neste estudo. A população em estudo incluiu 2.004 doentes com idade ≥ 75 anos e 3.324 doentes com compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m^2).

Durante o decurso do estudo, a diferença média global estimada (desvio padrão) na HbA_{1c} entre a sitagliptina e o grupo placebo foi de 0,29 % (0,01), 95 % IC (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

O parâmetro de avaliação final cardiovascular primário foi um composto da primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou internamento por angina instável. Os parâmetros de avaliação final cardiovasculares secundários incluíram a primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; primeira ocorrência dos componentes individuais do composto primário; mortalidade por qualquer causa; e internamentos por insuficiência cardíaca congestiva.

Após um acompanhamento mediano de 3 anos, sitagliptina, quando adicionado ao tratamento convencional, não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* ou o risco de internamento por insuficiência cardíaca em comparação com o tratamento convencional sem sitagliptina, em doentes com diabetes tipo 2 (Tabela 3).

Tabela 3. Taxas dos Resultados Cardiovasculares Compostos e Resultados Secundários Principais

	Sitagliptina 100 mg		**Placebo**			
	N (%)	**Taxa de incidência por 100 doentes-anos***	**N (%)**	**Taxa de incidência por 100 doentes-anos***	**Taxa de Risco (95% IC)**	**Valor-p†**
Análise da População por Intenção-de-Tratar						
Número de doentes	**7.332**		**7.339**			
Parâmetro de Avaliação final Primário Composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou internamento por angina instável)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	<0,001
Parâmetro de Avaliação final Secundário Composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	<0,001
Resultados Secundários						
Morte cardiovascular	380 (5.2)	1,7	366 (5.0)	1,7	1,03 (0.89-1.19)	0,711
Enfarte do miocárdio (fatal e não fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1.11)	0,487
AVC (fatal e não fatal)	178 (2.4)	0,8	183 (2.5)	0,9	0,97 (0.79–1.19)	0,760
Internamento por angina instável	116 (1.6)	0,5	129 (1.8)	0,6	0,90 (0.70–1.16)	0,419
Mortalidade por qualquer causa	547 (7.5)	2,5	537 (7.3)	2,5	1,01 (0.90–1.14)	0,875
Internamento por insuficiência cardíaca congestiva ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1.20)	0,983

* A taxa de incidência por 100 doentes-anos é calculada como 100 × (número total de doentes com n.º de acontecimentos ≥ 1 durante o período elegível de exposição pelo seguimento do total doentes-anos).

† Com base num modelo Cox estratificado por região. Para o parâmetro de avaliação final composto os valores-p correspondem a um teste de não-inferioridade, pretendendo demostrar que a taxa de risco é inferior a 1,3. Para todos os outros parâmetros de avaliação final os valores-p correspondem a um teste de diferenças entre as taxas de risco

‡ A análise dos internamentos por insuficiência cardíaca foi ajustada para antecedentes de insuficiência cardíaca basal.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xelevia em um ou mais subgrupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração de uma dose oral de 100 mg a indivíduos saudáveis, a sitagliptina foi rapidamente absorvida, com os picos de concentrações plasmáticas (mediana do T_{max}) a ocorrerem entre 1 a 4 horas após a administração, a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52 µM·h, a C_{max} foi de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é, aproximadamente, 87%. Uma vez que a administração concomitante de uma refeição rica em gorduras com sitagliptina não teve qualquer efeito na farmacocinética, Xelevia pode ser administrado com ou sem alimentos.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou proporcionalmente à dose. Não foi estabelecida proporcionalidade com a dose para a C_{max} e para a C_{24h} (C_{max} moderadamente superior ao valor proporcional à dose, e C_{24h} moderadamente inferior ao valor proporcional à dose).

Distribuição
O volume médio de distribuição no estado estacionário após a administração de uma dose intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a indivíduos saudáveis é, aproximadamente, 198 litros. A fração de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38 %).

Biotransformação
A sitagliptina é primariamente eliminada inalterada na urina e o metabolismo é uma via de menor importância. Aproximadamente 79 % da sitagliptina é excretada inalterada na urina.

Após a administração de uma dose oral de sitagliptina[^{14}C], aproximadamente 16 % da radioatividade foi excretada como metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detetados em níveis residuais e não se prevê que contribuam para a atividade inibidora plasmática do DPP-4 pela sitagliptina. Os estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8.

Os dados *in vitro* demonstraram que a sitagliptina não é um inibidor das isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, e que não é um indutor do CYP3A4 e do CYP1A2.

Eliminação
Após a administração oral de uma dose de sitagliptina [^{14}C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 100 % da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (13 %) ou na urina (87 %) no prazo de uma semana após a administração. A semivida terminal ($t_{1/2}$) aparente após a administração de uma dose oral de 100 mg de sitagliptina foi, aproximadamente, 12,4 horas. A acumulação de sitagliptina é mínima com doses múltiplas. A clearance renal foi, aproximadamente, 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato do transportador-3 aniónico orgânico humano (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. Não foi estabelecida a relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina. A sitagliptina também é um substrato da glicoproteína-p, que pode estar também envolvida na mediação da eliminação renal de sitagliptina. No entanto, a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a clearance renal da sitagliptina. A sitagliptina não é um substrato para os transportadores OCT2, OAT1 ou PEPT1/2. *In vitro*, a sitagliptina não inibiu o transporte mediado pelo OAT3 (IC50=160 µM) ou pela glicoproteína-p (até 250 µM) em concentrações plasmáticas relevantes a nível terapêutico. Num estudo clínico, a sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina, indicando que a sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p.

Características dos doentes
O perfil farmacocinético da sitagliptina foi geralmente semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

Compromisso renal
Foi realizado um estudo aberto, com dose única, para avaliar a farmacocinética de uma dose reduzida de sitagliptina (50 mg) em doentes com vários graus de compromisso renal crónico, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. O estudo incluiu doentes com compromisso renal classificados de acordo com a clearance da creatinina, como ligeiro (50 a < 80 ml/min), moderado (30 a < 50 ml/min) e grave (< 30 ml/min), assim como indivíduos com doença renal de fase terminal submetidos a hemodiálise.

Os doentes com compromisso renal ligeiro não apresentaram um aumento clinicamente significativo da concentração plasmática de sitagliptina, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. Em doentes com compromisso renal moderado foi observado um aumento aproximadamente para o dobro da AUC plasmática da sitagliptina, e em doentes com compromisso renal grave e doença renal de fase terminal, submetidos a hemodiálise, um aumento aproximadamente para o quádruplo da AUC plasmática da sitagliptina, quando comparados com indivíduos controlo saudáveis normais. A sitagliptina foi moderadamente removida por hemodiálise (13,5% durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração). Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com compromisso renal moderado e grave, assim como em doentes com doença renal de fase terminal que necessitam de diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste da dose de Xelevia em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação ≤ 9 na escala de Child-Pugh). Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh). Contudo, dado que a sitagliptina é principalmente eliminada por via renal, não se prevê que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos
Não é necessário ajuste da dose em função da idade. A idade não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base na análise farmacocinética da população a partir dos dados de Fase I e Fase II. Os idosos (65 a 80 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de sitagliptina, aproximadamente, 19 % superiores às dos indivíduos mais novos.

Pediatria
Não foram realizados estudos com Xelevia em doentes pediátricos.

Outras características dos doentes
Não é necessário qualquer ajuste da dose em função do sexo, raça ou IMC (índice de massa corporal). Estas características não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base numa análise composta dos dados farmacocinéticos de Fase I e numa análise farmacocinética da população a partir dos dados de Fase I e Fase II.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observadas toxicidade renal e hepática em roedores com valores de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humana, tendo-se verificado que o nível de exposição sem efeito é 19 vezes superior ao nível de exposição humana. Foram observadas anomalias nos dentes incisivos de ratos com níveis de exposição 67 vezes superiores ao nível de exposição clínico; o nível de exposição sem este efeito foi 58 vezes superior, com base num estudo em ratos com duração de 14 semanas. Desconhece-se a relevância destas observações para os seres humanos. Foram observados em cães sinais físicos transitórios relacionados com o tratamento, alguns dos quais

sugerem toxicidade neural, tais como respiração de boca aberta, salivação, emese espumosa branca, ataxia, tremores, atividade diminuída e/ou postura arqueada, com níveis de exposição aproximadamente 23 vezes superiores ao nível de exposição clínico. Além disso, a análise histológica revelou degeneração muito ligeira a ligeira do músculo esquelético em doses que resultaram em níveis de exposição sistémica, aproximadamente, 23 vezes superiores ao nível de exposição humano. Para estas observações, o nível de exposição sem efeito foi 6 vezes superior ao nível de exposição clínico.

A sitagliptina não demonstrou ser genotóxica em estudos pré-clínicos. A sitagliptina não foi carcinogénica em ratinhos. Nos ratos registou-se uma maior incidência de adenomas e carcinomas hepáticos com níveis de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humano. Uma vez que a hepatotoxicidade revelou estar correlacionada com a indução de neoplasia hepática em ratos, este aumento da incidência de tumores hepáticos em ratos foi provavelmente secundária a toxicidade hepática crónica com esta dose elevada. Devido à elevada margem de segurança (19 vezes para este nível sem efeito), estas alterações neoplásicas não são consideradas relevantes para os seres humanos.

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos macho e fêmea aos quais se administrou sitagliptina antes e no período de acasalamento.

A sitagliptina não demonstrou quaisquer efeitos adversos num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva revelaram um ligeiro aumento da incidência relacionada com o tratamento de malformações das costelas fetais (costelas ausentes, hipoplásicas e onduladas) nas crias de ratos com níveis de exposição sistémica mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Foi observada toxicidade materna nos coelhos com níveis de exposição mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Devido às elevadas margens de segurança, estas observações não sugerem um risco relevante para a reprodução humana. A sitagliptina é secretada em quantidades consideráveis no leite de ratos lactantes (rácio leite/plasma: 4:1).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
celulose microcristalina (E460)
hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341)
croscarmelose sódica (E468)
estearato de magnésio (E470b)
fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido:
álcool polivinílico
macrogol 3350
talco (E553b)
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro vermelho (E172)
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 opacos (PVC/PE/PVDC e alumínio). Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película e de 50 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

EU/1/07/382/007
EU/1/07/382/008
EU/1/07/382/009
EU/1/07/382/010
EU/1/07/382/011
EU/1/07/382/012
EU/1/07/382/021
EU/1/07/382/022

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

Data da primeira autorização: 21 de março de 2007
Data da última renovação: 20 de janeiro de 2012

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.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película redondo, de cor bege, com "277" numa face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, Xelevia está indicado para melhorar o controlo da glicemia:

Em monoterapia

- Em doentes não controlados de forma adequada pela dieta e o exercício isoladamente e para os quais a administração de metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância.

Em terapêutica oral dupla em associação com

- metformina quando a dieta e o exercício, associados a metformina em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

- uma sulfonilureia quando a dieta e o exercício, associados a uma dose máxima tolerada de sulfonilureia em monoterapia, não proporcionam um adequado controlo da glicemia e quando a metformina é inapropriada devido a contraindicação ou intolerância.

- um agonista do recetor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPARγ) (i.e. uma tiazolidinediona) quando a utilização do agonista do PPARγ é apropriada e a dieta e o exercício associados ao agonista do PPARγ isoladamente não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Em terapêutica oral tripla em associação com

- uma sulfonilureia e metformina quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam o adequado controlo da glicemia.

- um agonista do PPARγ e a metformina quando a utilização do agonista do PPARγ é apropriada e quando a dieta e o exercício, associados a uma terapêutica dupla com estes medicamentos, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Xelevia está também indicado como terapêutica adjuvante à insulina (com ou sem metformina) quando a dieta e o exercício, associados a uma dose estável de insulina, não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
A dose é de 100 mg de sitagliptina uma vez por dia. Quando é utilizada em associação com a metformina e/ou com um agonista do PPARγ, a dose da metformina e/ou do agonista do PPARγ deve ser mantida e Xelevia deve ser administrado concomitantemente.

Nos casos em que Xelevia é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, deve considerar-se a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4.).

Se for esquecida uma dose de Xelevia, deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Não se deve tomar uma dose dupla no mesmo dia.

Populações especiais
Compromisso renal
Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento anti-diabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal.

Para doentes com compromisso renal ligeiro (clearance da creatinina [ClCr] ≥ 50 ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose.

Para doentes com compromisso renal moderado (ClCr ≥ 30 a < 50 ml/min), a dose de Xelevia é 50 mg uma vez por dia.

Para doentes com compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min) ou com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal, a dose de Xelevia é de 25 mg uma vez por dia. O tratamento pode ser administrado independentemente do momento da diálise.

Uma vez que existe um ajuste da dosagem com base na função renal, é recomendada a avaliação da função renal antes do início do tratamento com Xelevia e periodicamente a partir daí.

Compromisso hepático
Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Xelevia não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e deve ser exercida precaução (ver secção 5.2).

No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não é expectável que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste da dose baseado na idade.

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

Modo de administração
Xelevia pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral
Xelevia não deve ser usado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Pancreatite aguda
A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada com o risco de desenvolver pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave, persistente. Tem-se observado a resolução da pancreatite após a interrupção da sitagliptina (com ou sem tratamento de suporte), mas foram notificados casos muito raros de pancreatite hemorrágica ou necrosante e/ou morte. Se se suspeitar de pancreatite, Xelevia e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser interrompidos; se for confirmada pancreatite aguda, Xelevia não deve ser reiniciado. Deve ser usada precaução em doentes com história de pancreatite.

Hipoglicemia quando usado em associação com outros medicamentos anti-hiperglicémicos
Nos ensaios clínicos com Xelevia usado em monoterapia e como parte de uma terapêutica de associação com medicamentos que não provocam, reconhecidamente, hipoglicemia (ou seja, metformina e/ou um agonista do PPARγ), as taxas de hipoglicemia notificadas com sitagliptina, foram semelhantes às taxas dos doentes a tomar placebo. Foi observada hipoglicemia quando a sitagliptina foi utilizada em associação com insulina ou com uma sulfonilureia. Assim, para reduzir o risco de hipoglicemia, dever-se-á considerar a utilização de uma dose mais baixa da sulfonilureia ou da insulina (ver secção 4.2).

Compromisso renal
A sitagliptina é excretada por via renal. Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com compromisso renal moderado ou grave, assim como em doentes com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Quando se considerar a utilização de sitagliptina em associação com outro medicamento anti-diabético, devem ser verificadas as condições para utilização em doentes com compromisso renal.

Reações de hipersensibilidade
Na pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina. Estas reações incluem anafilaxia, angiedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. O aparecimento destas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento, com algumas notificações após a primeira dose. Se se suspeita de reação de hipersensibilidade, o Xelevia deve ser interrompido. Outras causas potenciais para o acontecimento devem ser avaliadas e um tratamento alternativo para a diabetes deve ser iniciado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina
Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos coadministrados.

Estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina é o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8. Em doentes com função renal normal, o metabolismo, incluindo pelo CYP3A4, desempenha apenas um pequeno papel na clearance da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da

sitagliptina em caso de compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Por esta razão, é possível que os inibidores potentes do CYP3A4 (i.e., cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) possam alterar a farmacocinética da sitagliptina em doentes com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de compromisso renal não foram avaliados num estudo clínico.

Os estudos *in vitro* sobre o transporte demonstraram que a sitagliptina é um substrato para a glicoproteína-p e para o transportador aniónico orgânico-3 (OAT3). O transporte da sitagliptina mediado pelo OAT3 foi inibido *in vitro* pela probenecida, apesar do risco de interações com significado clínico se considerar baixo. A administração concomitante de inibidores do OAT3 não foi avaliada *in vivo*.

Metformina: A administração concomitante de doses múltiplas de 1.000 mg de metformina duas vezes por dia, com 50 mg de sitagliptina, não alterou significativamente a farmacocinética da sitagliptina em doentes com diabetes tipo 2.

Ciclosporina: Foi realizado um estudo para avaliar o efeito da ciclosporina, um inibidor potente da glicoproteína-p, na farmacocinética da sitagliptina. A administração concomitante de uma dose oral única de 100 mg de sitagliptina e de uma dose oral única de 600 mg de ciclosporina aumentou a AUC e a C_{max} da sitagliptina em, aproximadamente, 29 % e 68 %, respetivamente. Estas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A clearance renal da sitagliptina não foi alterada de forma significativa. Logo, não serão de esperar interações significativas com outros inibidores da glicoproteína-p.

Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos
Digoxina: A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina. Após a administração diária de 0,25 mg de digoxina concomitantemente com 100 mg de sitagliptina durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina foi aumentada, em média, em cerca de 11% e a C_{max} plasmática, em média, em cerca de 18%. Não é recomendado qualquer ajuste da dose da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade de digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente.

Os estudos *in vitro* sugerem que a sitagliptina não inibe nem induz as isoenzimas do CYP450. Nos estudos clínicos, a sitagliptina não alterou de forma significativa a farmacocinética da metformina, gliburida, sinvastatina, rosiglitazona, varfarina ou dos contracetivos orais, evidenciando *in vivo* uma baixa propensão para causar interações com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e transportador catiónico orgânico (OCT). A sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p *in vivo*.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização de sitagliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Devido à ausência de dados no ser humano, Xelevia não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação
Desconhece-se se a sitagliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais revelaram a excreção de sitagliptina no leite. Xelevia não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade
Os dados em animais não sugerem um efeito do tratamento com sitagliptina na fertilidade dos machos e das fêmeas. Os dados disponíveis no ser humano são escassos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Xelevia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, a conduzir ou a utilizar máquinas deve tomar-se em consideração que foram notificadas tonturas e sonolência.

Além disso, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Xelevia é utilizado em associação com a sulfonilureia ou com a insulina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
Foram notificadas reações adversas graves, incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade. Foi notificada hipoglicemia em associação com a sulfonilureia (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas são indicadas a seguir (Tabela 1) 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); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muito raras (<1/10.000) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Frequência de reações adversas identificadas em estudos clínicos controlados com placebo da sitagliptina em monoterapia e experiência pós-comercialização

Reação adversa	**Frequência da reação adversa**
Doenças do sistema imunitário	
reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas*,†	Frequência desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	
hipoglicemia†	Frequente
Doenças do sistema nervoso	
cefaleias	Frequente
tonturas	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
doença pulmonar intersticial*	Frequência desconhecida
Doenças gastrointestinais	
obstipação	Pouco frequente
vómitos*	Frequência desconhecida
pancreatite aguda *,†,‡	Frequência desconhecida
pancreatite necrosante e hemorrágica fatal e não-fatal*,†	Frequência desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
prurido*	Pouco frequente
angiedema*,†	Frequência desconhecida
erupção cutânea*,†	Frequência desconhecida
urticária*,†	Frequência desconhecida
vasculite cutânea*,†	Frequência desconhecida

Reação adversa	Frequência da reação adversa
situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frequência desconhecida
penfigóide bolhoso*	Frequência desconhecida
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
artralgia*	Frequência desconhecida
mialgia*	Frequência desconhecida
dorsalgia*	Frequência desconhecida
artropatia*	Frequência desconhecida
Doenças renais e urinárias	
função renal insuficiente*	Frequência desconhecida
insuficiência renal aguda*	Frequência desconhecida

*Reações adversas que foram identificadas através da vigilância pós-comercialização.

†**Ver secção 4.4.**

‡ Ver em baixo *Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS.*

Descrição das reações adversas selecionadas

Adicionalmente às experiências adversas relacionadas com o fármaco descritas acima, experiências adversas notificadas independentemente da relação causal com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5% e mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina, incluíram infeções do trato respiratório superior e nasofaringite. Experiências adversas adicionais reportadas independentemente da relação causal com a medicação que ocorreram mais frequentemente em doentes tratados com sitagliptina (não atingindo o nível 5 %, mas que ocorreram com uma incidência superior a > 0,5 % com a sitagliptina do que com o grupo controlo) incluíram osteoartrite e dor nas extremidades.

Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos com sitagliptina em monoterapia. Estes incluíram hipoglicemia (muito frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), gripe (frequente com insulina (com ou sem metformina)), náuseas e vómitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina) e boca seca (pouco frequente com insulina (com ou sem metformina)).

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

O Ensaio para Avaliar os Resultados Cardiovasculares com Sitagliptina "Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)" incluiu 7.332 doentes num braço que recebeu sitagliptina, 100 mg por dia (ou 50 mg por dia, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m^2), e 7.339 doentes num braço que recebeu placebo, numa análise por intenção-de-tratar. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. A incidência global dos acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo.

Na análise da população por intenção-de-tratar, entre os doentes a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia no início do tratamento, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,7 % em doentes que receberam sitagliptina e 2,5 % em doentes que receberam placebo; entre os doentes que não estavam a utilizar insulina e/ou uma sulfonilureia inicialmente, a incidência de hipoglicemia grave foi de 1,0 % em doentes que receberam sitagliptina e 0,7 % em doentes que receberam placebo. A incidência dos acontecimentos de pancreatite confirmados por adjudicação foi de 0,3 % em doentes que receberam sitagliptina e 0,2 % em doentes que receberam placebo.

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

Durante os ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, foram administradas doses únicas de sitagliptina até 800 mg. Num estudo com uma dose de 800 mg de sitagliptina foram observados aumentos mínimos do intervalo QTc, os quais não foram considerados relevantes do ponto de vista clínico. Não há experiência com doses acima de 800 mg em estudos clínicos. Em estudos de doses múltiplas de Fase I, não houve reações adversas clínicas relacionadas com a dose observadas com a sitagliptina, quando foram administradas doses até 600 mg por dia durante períodos até 10 dias e de 400 mg por dia durante períodos até 28 dias.

Em caso de sobredosagem, é razoável aplicar as medidas de suporte habituais, por ex., remoção do material não absorvido do trato gastrointestinal, fazer a monitorização clínica (incluindo a realização de um eletrocardiograma) e instituir terapêutica de suporte, se necessário.

A sitagliptina é moderadamente dialisável. Em estudos clínicos, aproximadamente 13,5 % da dose foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas. Poderá ser considerado o prolongamento da hemodiálise, se clinicamente apropriado. Não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), código ATC: A10BH01.

Mecanismo de ação
Xelevia é um membro de uma classe de fármacos anti-hiperglicémicos orais denominados inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). A melhoria do controlo da glicemia observado com este medicamento pode ser mediada através do aumento dos níveis de hormonas incretinas ativas. As hormonas incretinas, incluindo o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico dependente da glucose (GIP), são libertadas pelo intestino ao longo do dia e os seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas fazem parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glucose. Quando as concentrações de glicemia são normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e libertação de insulina a partir células beta do pâncreas por mecanismos de sinalização intracelular que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com GLP-1 ou com inibidores do DPP-4 em modelos animais de diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a capacidade de resposta das células beta à glucose e estimular a biossíntese e libertação de insulina. Com níveis de insulina mais elevados, aumenta a utilização de glucose pelos tecidos. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa do pâncreas. Concentrações mais reduzidas de glucagon, em conjunto com níveis mais elevados de insulina, levam à diminuição da produção de glucose hepática, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicemia. Os efeitos do GLP-1 e do GIP são dependentes da glucose pelo que, quando as concentrações de glicemia são baixas, não se observam estimulação da libertação de insulina nem supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. Tanto em relação ao GLP-1 como ao GIP, a estimulação da libertação de insulina aumenta quando os níveis de glucose se elevam acima das concentrações normais. Além disso, o GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e de GIP. Através do

aumento dos níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a libertação de insulina e diminui os níveis de glucagon de modo dependente da glucose. Nos doentes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, estas alterações nos níveis de insulina e de glucagon levam a uma diminuição da hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. O mecanismo dependente da glucose da sitagliptina difere do mecanismo das sulfonilureias, que aumentam a secreção da insulina mesmo quando os níveis de glucose são baixos, podendo provocar hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 e em indivíduos saudáveis. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

Num estudo de dois dias em indivíduos saudáveis, a sitagliptina isoladamente aumentou as concentrações do GLP-1 ativo, enquanto a metformina isoladamente aumentou as concentrações da do GLP-1 total e ativo de igual forma. A administração concomitante de sitagliptina e metformina teve um efeito aditivo nas concentrações do GLP-1 ativo. A sitagliptina, mas não a metformina, aumentou as concentrações do GIP ativo.

Eficácia e segurança clínicas
No global, a sitagliptina melhorou o controlo da glicemia quando administrada em monoterapia ou num tratamento de associação (ver Tabela 2).

Realizaram-se dois estudos para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com sitagliptina. O tratamento com 100 mg de sitagliptina uma vez por dia em monoterapia proporcionou melhorias significativas nos níveis da HbA_{1c}, da glucose plasmática em jejum (GPJ) e da glucose pós-prandial às 2 horas (PPG 2 horas), em comparação com o placebo nos dois estudos, respetivamente com a duração de 18 e 24 semanas. Foi observada uma melhoria dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA-β (Avaliação do modelo homeostático -β), o rácio entre proinsulina e insulina e as determinações da capacidade de resposta das células beta através do "teste de tolerância após refeições padrão frequentes". A incidência observada de hipoglicemia em doentes tratados com sitagliptina foi semelhante à do placebo. O peso corporal não aumentou em relação ao valor inicial com a terapêutica com sitagliptina em qualquer um dos estudos, em comparação com uma pequena redução registada em doentes aos quais foi administrado placebo.

A sitagliptina 100 mg uma vez por dia proporcionou melhorias significativas dos níveis de glicemia em comparação com o placebo nos dois estudos de 24 semanas em que a sitagliptina foi utilizada como terapêutica adjuvante, respetivamente, em associação com metformina e em associação com pioglitazona. A alteração do peso corporal em relação ao valor inicial foi semelhante nos doentes tratados com sitagliptina em comparação com o placebo. Nestes estudos, foi referida uma incidência de hipoglicemia semelhante nos doentes tratados com sitagliptina ou com placebo.

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada a glimepirida em monoterapia ou a glimepirida em associação com metformina. A adição de sitagliptina a glimepirida em monoterapia ou a glimepirida e metformina proporcionou melhorias significativas nos níveis da glicemia. Nos doentes tratados com sitagliptina registou-se um discreto aumento do peso corporal em comparação com os que receberam placebo.

Foi desenhado um estudo controlado com placebo, com a duração de 26 semanas, para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à associação de pioglitazona e metformina. A adição de sitagliptina à pioglitazona e metformina proporcionou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. A variação do peso relativamente aos valores iniciais foi idêntica para os doentes tratados com sitagliptina comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia foi também semelhante em doentes tratados com sitagliptina ou placebo.

Um estudo, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à insulina (numa dose estável durante pelo menos 10 semanas) com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg). Em doentes

a utilizar insulina pré-misturada a dose média diária foi de 70,9 U/dia. Em doentes a usar insulina não pré-misturada (de ação intermédia ou lenta), a dose média diária foi de 44,3 U/dia. A adição de sitagliptina à insulina resultou em melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. Não houve alteração significativa no peso corporal em ambos os grupos em relação aos valores iniciais.

Num estudo fatorial, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, de uma terapêutica inicial, a sitagliptina 50 mg duas vezes por dia em associação com a metformina (500 mg ou 1.000 mg duas vezes por dia) proporcionou melhoria significativa dos níveis de glicemia em comparação com qualquer um dos fármacos em monoterapia. A redução do peso corporal registada com a associação de sitagliptina e metformina foi semelhante à observada com metformina isoladamente ou com placebo; não se registou qualquer alteração em relação ao valor inicial nos doentes tratados com sitagliptina em monoterapia. A incidência de hipoglicemia foi semelhante em todos os grupos de tratamento.

Tabela 2: resultados da HbA_{1c} nos estudos controlados com placebo em monoterapia e com terapêutica combinada*

Estudo	Valor Basal Médio da HbA_{1c} (%)	Variação Média em relação aos valores basais da HbA_{1c} (%)[†]	Variação Média corrigida com Placebo da HbA_{1c} (%)[†] (IC 95%)
Estudos em monoterapia			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia[§] (N= 193)	8,0	-0,5	-0,6[‡] (-0,8; -0,4)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia[‖] (N= 229)	8,0	-0,6	-0,8[‡] (-1,0; -0,6)
Estudos com Terapêutica Combinada			
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com metformina[‖] (N=453)	8,0	-0,7	-0,7[‡] (-0,8; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona[‖] (N=163)	8,1	-0,9	-0,7[‡] (-0,9; -0,5)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida[‖] (N=102)	8,4	-0,3	-0,6[‡] (-0,8; -0,3)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida + metformina[‖] (N=115)	8,3	-0,6	-0,9[‡] (-1,1; -0,7)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona + metformina[#] (N=152)	8,8	-1,2	-0,7[‡] (-1,0; -0,5)

Estudo	Valor Basal Médio da HbA_{1c} (%)	Variação Média em relação aos valores basais da HbA_{1c} (%)[†]	Variação Média corrigida com Placebo da HbA_{1c} (%)[†] (IC 95%)
Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia)[‖]: Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8,8	-1,4	-1,6[‡] (-1,8; -1,3)
Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia)[‖]: Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg (N=178)	8,8	-1,9	-2,1[‡] (-2,3; -1,8)
Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com insulina (+/- metformina) [‖] (N=305)	8,7	-0,6[¶]	-0,6[‡,¶] (-0,7; -0,4)

* População Tratada Todos os Doentes (uma análise por intenção–de-tratar).
[†] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para a situação da terapêutica anti-hiperglicémica anterior e valor basal
[‡] p<0,001 em comparação com placebo ou com placebo + tratamento combinado.
[§] (%) da HbA_{1c} na semana 18.
[‖] (%) da HbA_{1c} na semana 24.
[#] (%) da HbA_{1c} na semana 26.
[¶] Médias dos mínimos quadrados ajustadas para utilização da metformina na Visita 1 (sim/não), utilização da insulina na Visita 1 (pré-misturada vs. não pré-misturada [de ação intermédia ou ação lenta]) e valor inicial. Tratamento por estrato (utilização de metformina e insulina) de interação quando não significativas (p> 0,10).

Um estudo controlado por ativo (metformina), com duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da administração de 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia (N=528), em comparação com a administração de metformina (N=522). Este estudo envolveu doentes com controlo glicémico inadequado, a fazerem dieta e exercício físico, e que não estavam sob terapêutica anti-hiperglicémica (sem terapêutica há, pelo menos, 4 meses). A dose média de metformina foi de, aproximadamente, 1.900 mg por dia. A redução da HbA_{1c} desde os valores iniciais de 7,2 % foi de -0,43 % para a sitagliptina e de -0,57 % para a metformina (por Análise de Protocolo). Nos doentes tratados com sitagliptina, a incidência global de reações adversas gastrointestinais relacionadas com o fármaco foi de 2,7 % comparativamente com 12,6 % nos doentes tratados com metformina. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). Em ambos os grupos observou-se uma redução do peso corporal comparativamente aos valores iniciais (sitagliptina, -0,6 Kg; metformina -1,9 Kg).

Num estudo que comparou a eficácia e segurança da adição de sitagliptina 100 mg uma vez por dia ou de glipizida (uma sulfonilureia) em doentes com controlo inadequado da glicemia em tratamento com metformina em monoterapia, a sitagliptina foi semelhante à glipizida na redução da HbA_{1c}. A dose média de glipizida usada no grupo comparador foi de 10 mg por dia com, aproximadamente, 40 % dos doentes a necessitar de uma dose de glipizida ≤ 5 mg/dia ao longo do estudo. No entanto, houve mais descontinuações no grupo da sitagliptina devido a falta de eficácia, do que no grupo da glipizida. Os doentes tratados com sitagliptina apresentaram uma diminuição média do peso corporal, significativa em relação ao valor inicial, em comparação com os doentes tratados com glipizida que apresentaram um ganho de peso significativo (-1,5 vs. +1,1 Kg). Neste estudo, o rácio entre proinsulina e insulina, um marcador da eficiência da síntese e libertação de insulina, melhorou com o tratamento com sitagliptina e deteriorou-se com o tratamento com glipizida. A incidência de hipoglicemia no grupo de sitagliptina (4,9 %) foi significativamente mais baixa do que a do grupo da glipizida (32,0 %).

Um estudo com a duração de 24 semanas, controlado por placebo, que envolveu 660 doentes foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia poupadora de insulina da sitagliptina (100 mg por dia)

adicionada à insulina glargina, com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg) durante a intensificação da terapêutica com insulina. O valor inicial de HBA_{1c} foi de 8,74 % e o valor inicial da dose de insulina foi de 37 UI/dia. Os doentes foram instruídos para titular a sua dose de insulina glargina com base nos valores da glucose em jejum obtidos nas tiras de teste. Na Semana 24, o aumento na dose diária da insulina foi de 19 UI/dia em doentes tratados com sitagliptina e 24 UI/dia em doentes tratados com placebo. A redução na HBA_{1c} para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) foi de -1,31 % em comparação com -0,87 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina), uma diferença de -0,45 % [95 % IC: -0,60; -0,29]. A incidência de hipoglicemia foi de 25,2 % para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) e de 36,8 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina). A diferença foi devida essencialmente a uma maior percentagem de doentes no grupo do placebo que experimentou 3 ou mais episódios de hipoglicemia (9,4 vs. 19,1 %). Não houve diferença na incidência de hipoglicemia grave.

Foi realizado um estudo em doentes com compromisso renal moderado a grave que comparou a sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, com a glipizida 2,5 a 20 mg/dia. Este estudo incluiu 423 doentes com compromisso renal crónico (taxa de filtração glomerular estimada < 50 ml/min). Após 54 semanas, a redução média na HbA_{1c} a partir dos valores iniciais foi de -0,76 % com a sitagliptina e -0,64 % com a glipizida (Análise Por Protocolo). Neste estudo, o perfil de eficácia e segurança da sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, foi geralmente idêntico ao observado nos outros estudos em monoterapia em doentes com função renal normal. A incidência de hipoglicemia no grupo da sitagliptina (6,2 %) foi significativamente inferior à observada no grupo da glipizida (17,0 %). Houve também uma diferença significativa entre os grupos relativamente à alteração do peso corporal a partir dos valores iniciais (sitagliptina -0,6 Kg; glipizida +1,2 Kg).

Foi realizado outro estudo que comparou a sitagliptina a 25 mg, uma vez por dia, com a glipizida 2,5 a 20 mg/dia, em 129 doentes com doença renal de fase terminal em diálise. Após 54 semanas, a diminuição média da HbA_{1c} a partir dos valores iniciais foi de -0,72 % com a sitagliptina e -0,87 % com a glipizida. Neste estudo, o perfil de eficácia e segurança da sitagliptina a 25 mg, uma vez por dia, foi geralmente idêntico ao observado nos outros estudos em monoterapia em doentes com função renal normal. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina 6,3 %; glipizida 10,8 %).

Num outro estudo realizado em 91 doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal crónico (clearance da creatinina < 50 ml/min), a segurança e tolerabilidade do tratamento com sitagliptina a 25 mg ou 50 mg, uma vez por dia, foram geralmente idênticas ao placebo. Para além disso, após 12 semanas, as reduções médias da HbA_{1c} (sitagliptina -0,59 %; placebo -0,18 %) e GPJ (sitagliptina -25,5 mg/dl; placebo -3,0 mg/dl) foram geralmente idênticas às observadas nos estudos em monoterapia em doentes com função renal normal (ver secção 5.2).

O TECOS foi um estudo aleatorizado, realizado em 14.671 doentes (incluídos na análise da população por intenção-de-tratar) com valores de $HbA_{1c} \geq 6,5$ a 8,0 % e doença cardiovascular (CV) estabelecida, em que 7.332 receberam 100 mg de sitagliptina diariamente (ou 50 mg diariamente, se os valores iniciais da taxa de filtração glomerular estimada fossem ≥ 30 e < 50 ml/min/1,73 m^2) e 7.339 receberam placebo adicionalmente ao tratamento convencional utilizado em cada região participante para atingir os valores-alvo de HbA_{1c} e para controlo dos fatores de risco CV. Doentes com taxa de filtração glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m^2 não foram incluídos neste estudo. A população em estudo incluiu 2.004 doentes com idade ≥ 75 anos e 3.324 doentes com compromisso renal (taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m^2).

Durante o decurso do estudo, a diferença média global estimada (desvio padrão) na HbA_{1c} entre a sitagliptina e o grupo placebo foi de 0,29 % (0,01), 95 % IC (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

O parâmetro de avaliação final cardiovascular primário foi um composto da primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou internamento por angina instável. Os parâmetros de avaliação final cardiovasculares secundários

incluíram a primeira ocorrência de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; primeira ocorrência dos componentes individuais do composto primário; mortalidade por qualquer causa; e internamentos por insuficiência cardíaca congestiva.

Após um acompanhamento mediano de 3 anos, sitagliptina, quando adicionado ao tratamento convencional, não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* ou o risco de internamento por insuficiência cardíaca em comparação com o tratamento convencional sem sitagliptina, em doentes com diabetes tipo 2 (Tabela 3).

Tabela 3. Taxas dos Resultados Cardiovasculares Compostos e Resultados Secundários Principais

	Sitagliptina 100 mg		**Placebo**			
	N (%)	**Taxa de incidência por 100 doentes-anos***	**N (%)**	**Taxa de incidência por 100 doentes-anos***	**Taxa de Risco (95% IC)**	**Valor-p†**
Análise da População por Intenção-de-Tratar						
Número de doentes	**7.332**		**7.339**			
Parâmetro de Avaliação final Primário Composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou internamento por angina instável)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 – 1,08)	<0,001
Parâmetro de Avaliação final Secundário Composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 – 1,10)	<0,001
Resultados Secundários						
Morte cardiovascular	380 (5.2)	1,7	366 (5.0)	1,7	1,03 (0.89-1.19)	0,711
Enfarte do miocárdio (fatal e não fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1.11)	0,487
AVC (fatal e não fatal)	178 (2.4)	0,8	183 (2.5)	0,9	0,97 (0.79–1.19)	0,760
Internamento por angina instável	116 (1.6)	0,5	129 (1.8)	0,6	0,90 (0.70–1.16)	0,419
Mortalidade por qualquer causa	547 (7.5)	2,5	537 (7.3)	2,5	1,01 (0.90–1.14)	0,875
Internamento por insuficiência cardíaca congestiva ‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1.20)	0,983

* A taxa de incidência por 100 doentes-anos é calculada como 100 × (número total de doentes com n.º de acontecimentos ≥ 1 durante o período elegível de exposição pelo seguimento do total doentes-anos).
† Com base num modelo Cox estratificado por região. Para o parâmetro de avaliação final composto os valores-p correspondem a um teste de não-inferioridade, pretendendo demostrar que a taxa de risco é inferior a 1,3. Para todos os outros parâmetros de avaliação final os valores-p correspondem a um teste de diferenças entre as taxas de risco
‡ A análise dos internamentos por insuficiência cardíaca foi ajustada para antecedentes de insuficiência cardíaca basal.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xelevia em um ou mais subgrupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após a administração de uma dose oral de 100 mg a indivíduos saudáveis, a sitagliptina foi rapidamente absorvida, com os picos de concentrações plasmáticas (mediana do T_{max}) a ocorrerem entre 1 a 4 horas após a administração, a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52 µM·h, a C_{max} foi de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é, aproximadamente, 87 %. Uma vez que a administração concomitante de uma refeição rica em gorduras com sitagliptina não teve qualquer efeito na farmacocinética, Xelevia pode ser administrado com ou sem alimentos.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou proporcionalmente à dose. Não foi estabelecida proporcionalidade com a dose para a C_{max} e para a C_{24h} (C_{max} moderadamente superior ao valor proporcional à dose, e C_{24h} moderadamente inferior ao valor proporcional à dose).

Distribuição
O volume médio de distribuição no estado estacionário após a administração de uma dose intravenosa única de 100 mg de sitagliptina a indivíduos saudáveis é, aproximadamente, 198 litros. A fração de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38 %).

Biotransformação
A sitagliptina é primariamente eliminada inalterada na urina e o metabolismo é uma via de menor importância. Aproximadamente 79 % da sitagliptina é excretada inalterada na urina.

Após a administração de uma dose oral de sitagliptina[^{14}C], aproximadamente 16 % da radioatividade foi excretada como metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detetados em níveis residuais e não se prevê que contribuam para a atividade inibidora plasmática do DPP-4 pela sitagliptina. Os estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8.

Os dados *in vitro* demonstraram que a sitagliptina não é um inibidor das isoenzimas CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, e que não é um indutor do CYP3A4 e do CYP1A2.

Eliminação
Após a administração oral de uma dose de sitagliptina[^{14}C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 100% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (13%) ou na urina (87%) no prazo de uma semana após a administração. A semivida terminal ($t_{1/2}$) aparente após a administração de uma dose oral de 100 mg de sitagliptina foi, aproximadamente, 12,4 horas. A acumulação de sitagliptina é mínima com doses múltiplas. A clearance renal foi, aproximadamente, 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato do transportador-3 aniónico orgânico humano (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. Não foi estabelecida a relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina. A sitagliptina também é um substrato da glicoproteína-p, que pode estar também envolvida na mediação da eliminação renal de sitagliptina. No entanto, a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a clearance renal da sitagliptina. A

sitagliptina não é um substrato para os transportadores OCT2, OAT1 ou PEPT1/2. *In vitro*, a sitagliptina não inibiu o transporte mediado pelo OAT3 (IC50=160 μM) ou pela glicoproteína-p (até 250 μM) em concentrações plasmáticas relevantes a nível terapêutico. Num estudo clínico, a sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina, indicando que a sitagliptina pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p.

Características dos doentes
O perfil farmacocinético da sitagliptina foi geralmente semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

Compromisso renal
Foi realizado um estudo aberto, com dose única, para avaliar a farmacocinética de uma dose reduzida de sitagliptina (50 mg) em doentes com vários graus de compromisso renal crónico, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. O estudo incluiu doentes com compromisso renal classificados de acordo com a clearance da creatinina, como ligeiro (50 a < 80 ml/min), moderado (30 a < 50 ml/min) e grave (< 30 ml/min), assim como indivíduos com doença renal de fase terminal submetidos a hemodiálise.

Os doentes com compromisso renal ligeiro não apresentaram um aumento clinicamente significativo da concentração plasmática de sitagliptina, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. Em doentes com compromisso renal moderado foi observado um aumento aproximadamente para o dobro da AUC plasmática da sitagliptina, e em doentes com compromisso renal grave e doença renal de fase terminal, submetidos a hemodiálise, um aumento aproximadamente para o quádruplo da AUC plasmática da sitagliptina, quando comparados com indivíduos controlo saudáveis normais. A sitagliptina foi moderadamente removida por hemodiálise (13,5% durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração). Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com compromisso renal moderado e grave, assim como em doentes com doença renal de fase terminal que necessitam de diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste da dose de Xelevia em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação ≤ 9 na escala de Child-Pugh). Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (pontuação > 9 na escala de Child-Pugh). Contudo, dado que a sitagliptina é principalmente eliminada por via renal, não se prevê que o compromisso hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.

Idosos
Não é necessário ajuste da dose em função da idade. A idade não teve um impacto clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base na análise farmacocinética da população a partir dos dados de Fase I e Fase II. Os idosos (65 a 80 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de sitagliptina, aproximadamente, 19 % superiores às dos indivíduos mais novos.

Pediatria
Não foram realizados estudos com Xelevia em doentes pediátricos.

Outras características dos doentes
Não é necessário qualquer ajuste da dose em função do sexo, raça ou IMC (índice de massa corporal). Estas características não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base numa análise composta dos dados farmacocinéticos de Fase I e numa análise farmacocinética da população a partir dos dados de Fase I e Fase II.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram observadas toxicidade renal e hepática em roedores com valores de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humana, tendo-se verificado que o nível de exposição sem

efeito é 19 vezes superior ao nível de exposição humana. Foram observadas anomalias nos dentes incisivos de ratos com níveis de exposição 67 vezes superiores ao nível de exposição clínico; o nível de exposição sem este efeito foi 58 vezes superior, com base num estudo em ratos com duração de 14 semanas. Desconhece-se a relevância destas observações para os seres humanos. Foram observados em cães sinais físicos transitórios relacionados com o tratamento, alguns dos quais sugerem toxicidade neural, tais como respiração de boca aberta, salivação, emese espumosa branca, ataxia, tremores, atividade diminuída e/ou postura arqueada, com níveis de exposição aproximadamente 23 vezes superiores ao nível de exposição clínico. Além disso, a análise histológica revelou degeneração muito ligeira a ligeira do músculo esquelético em doses que resultaram em níveis de exposição sistémica, aproximadamente, 23 vezes superiores ao nível de exposição humano. Para estas observações, o nível de exposição sem efeito foi 6 vezes superior ao nível de exposição clínico.

A sitagliptina não demonstrou ser genotóxica em estudos pré-clínicos. A sitagliptina não foi carcinogénica em ratinhos. Nos ratos registou-se uma maior incidência de adenomas e carcinomas hepáticos com níveis de exposição sistémica 58 vezes superiores ao nível de exposição humano. Uma vez que a hepatotoxicidade revelou estar correlacionada com a indução de neoplasia hepática em ratos, este aumento da incidência de tumores hepáticos em ratos foi provavelmente secundária a toxicidade hepática crónica com esta dose elevada. Devido à elevada margem de segurança (19 vezes para este nível sem efeito), estas alterações neoplásicas não são consideradas relevantes para os seres humanos.

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos macho e fêmea aos quais se administrou sitagliptina antes e no período de acasalamento.

A sitagliptina não demonstrou quaisquer efeitos adversos num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva revelaram um ligeiro aumento da incidência relacionada com o tratamento de malformações das costelas fetais (costelas ausentes, hipoplásicas e onduladas) nas crias de ratos com níveis de exposição sistémica mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Foi observada toxicidade materna nos coelhos com níveis de exposição mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Devido às elevadas margens de segurança, estas observações não sugerem um risco relevante para a reprodução humana. A sitagliptina é secretada em quantidades consideráveis no leite de ratos lactantes (rácio leite/plasma: 4:1).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
celulose microcristalina (E460)
hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341)
croscarmelose sódica (E468)
estearato de magnésio (E470b)
fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido:
álcool polivinílico
macrogol 3350
talco (E553b)
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro vermelho (E172)
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 opacos (PVC/PE/PVDC e alumínio). Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película e de 50 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

EU/1/07/382/013
EU/1/07/382/014
EU/1/07/382/015
EU/1/07/382/016
EU/1/07/382/017
EU/1/07/382/018
EU/1/07/382/023
EU/1/07/382/024

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

Data da primeira autorização: 21 de março de 2007
Data da última renovação: 20 de janeiro de 2012

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(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(s) do fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Reino Unido

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 25 mg comprimidos revestidos por película
Sitagliptina

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

Cada comprimido contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado equivalente a 25 mg de sitagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
50 x 1 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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

EU/1/07/382/001 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/002 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/019 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/003 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/004 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/020 90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/005 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/006 50 x 1 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

Xelevia 25 mg

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 25 mg comprimidos
Sitagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 50 mg comprimidos revestidos por película
Sitagliptina

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

Cada comprimido contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado equivalente a 50 mg de sitagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
50 x 1 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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

EU/1/07/382/007 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/008 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/021 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/009 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/010 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/022 90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/011 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/012 50 x 1 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

Xelevia 50 mg

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 50 mg comprimidos
Sitagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 100 mg comprimidos revestidos por película
Sitagliptina

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

Cada comprimido contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado equivalente a 100 mg de sitagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
50 x 1 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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

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

EU/1/07/382/013 14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/014 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/023 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/015 56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/016 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/024 90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/017 98 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/382/018 50 x 1 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

Xelevia 100 mg

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xelevia 100 mg comprimidos
Sitagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Xelevia 25 mg comprimidos revestidos por película
Sitagliptina

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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Xelevia e para que é utilizado

Xelevia contém a substância ativa sitagliptina que é um membro de uma classe de medicamentos denominados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4) que baixa os níveis de açúcar no sangue em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2.

Este medicamento ajuda a aumentar os níveis de insulina produzida após uma refeição e diminui a quantidade de açúcar produzida pelo organismo.

O seu médico receitou este medicamento para ajudar a baixar o seu açúcar no sangue, que é muito alto devido à diabetes tipo 2. Este medicamento pode ser tomado isoladamente ou em associação com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue (insulina, metformina, sulfonilureias ou glitazonas), e que poderá já estar a tomar para a diabetes, em conjunto com um plano alimentar e de exercício físico.

O que é a diabetes tipo 2?
A diabetes tipo 2 é uma doença em que o organismo não produz insulina suficiente, e mesmo a que o seu organismo produz não funciona tão bem como deveria. O seu organismo pode também produzir demasiado açúcar. Quando isto acontece, o açúcar (glucose) do sangue aumenta. Isto pode originar problemas médicos graves como doença de coração, doença de rins, cegueira e amputação.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xelevia

Não tome Xelevia
- se tem alergia à sitagliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Foram comunicados casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) em doentes a tomar Xelevia (ver secção 4).

Informe o seu médico se tem ou já teve:
- uma doença do pâncreas (tal como pancreatite)
- cálculos biliares, dependência do álcoolou valores muito altos de triglicéridos (um tipo de gordura) no seu sangue. Estas situações médicas podem aumentar a sua probabilidade de ter pancreatite (ver secção 4).
- diabetes tipo 1
- cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue, rápida perda de peso, náuseas ou vómitos)
- quaisquer problemas de rins atuais ou passados
- uma reação alérgica ao Xelevia (ver secção 4).

É pouco provável que este medicamento cause níveis baixos de açúcar no sangue porque não atua quando o nível de açúcar no sangue é baixo. No entanto, quando Xelevia é usado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, podem ocorrer níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia). O seu médico pode reduzir a dose da sua sulfonilureia ou insulina.

Crianças e adolescentes
Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não devem utilizar este medicamento. Não se sabe se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

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

Em particular, informe o seu médico se está a tomar digoxina (um medicamento utilizado no tratamento dos batimentos cardíacos irregulares e outros problemas de coração). Os valores de digoxina no sangue podem ter de ser verificados se estiver a tomar Xelevia.

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

Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar ou planear amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.No entanto, foram comunicadas tonturas e sonolência, que podem afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

A administração deste medicamento em associação com medicamentos denominados sulfonilureias ou com insulina pode provocar hipoglicemia, podendo afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou trabalhar sem uma base de apoio seguro.

3. Como tomar Xelevia

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

A dose habitual recomendada é:
- um comprimido revestido por película de 100 mg
- uma vez por dia
- por via oral

Se tem problemas nos rins, o seu médico pode receitar-lhe doses mais baixas (tais como 25 mg ou 50 mg).

Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos e bebidas.

O seu médico poderá receitar-lhe este medicamento em monoterapia ou com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue.

A dieta e o exercício físico podem ajudar o seu organismo a usar melhor o açúcar do sangue. É importante que faça uma dieta continuada e exercício físico recomendado pelo seu médico enquanto tomar Xelevia.

Se tomar mais Xelevia do que deveria
Se tomar este medicamento mais do que o receitado, contacte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Xelevia
Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Se não se lembrar até à altura de tomar a próxima dose, esqueça a dose que não tomou e retome o esquema habitual. Não tome uma dose a dobrar deste medicamento.

Se parar de tomar Xelevia
Continue a tomar este medicamento durante o tempo indicado pelo seu médico, para que possa continuar a ajudar a controlar o seu açúcar no sangue. Não deve parar de tomar este medicamento sem falar com o seu médico primeiro.

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 Xelevia e contacte um médico imediatamente se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves:
- Dor grave e persistente no abdómen (área do estômago) que pode atingir as suas costas com ou sem náuseas e vómitos, uma vez que estes podem ser sinais de pâncreas inflamado (pancreatite).

Se tiver uma reação alérgica grave (frequência desconhecida), incluindo erupção na pele, urticária, bolhas na pele/descamação da pele e inchaço da face, lábios, língua e garganta, podendo causar dificuldade em respirar ou engolir, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode receitar-lhe um medicamento para tratar a reação alérgica e um medicamento diferente para a diabetes.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários após a adição da sitagliptina à metformina:
Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): açúcar baixo no sangue, náuseas, gases intestinais, vómitos
Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): dor no estômago, diarreia, prisão de ventre, sonolência

Alguns doentes apresentaram diferentes tipos de mal-estar no estômago quando iniciaram a associação de sitagliptina e metformina (frequência comum).

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com uma sulfonilureia e metformina:
Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas): açúcar baixo no sangue
Frequentes: prisão de ventre

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina e pioglitazona:
Frequentes: gases intestinais (flatulência), inchaço das mãos ou das pernas

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com pioglitazona e metformina:
Frequentes: inchaço das mãos ou das pernas

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com insulina (com ou sem metformina):
Frequentes: gripe
Pouco frequentes: boca seca

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina isoladamente em estudos clínicos ou durante a utilização pós-aprovação isoladamente e/ou com outros medicamentos para a diabetes:
Frequentes: açúcar baixo no sangue, dor de cabeça, infeção das vias respiratórias superiores, irritação ou corrimento nasal e garganta irritada, osteoartrite, dor nos braços ou pernas
Pouco frequentes: tonturas, prisão de ventre, comichão
Frequência desconhecida: problemas renais (por vezes a necessitar de diálise), vómitos, dor nas articulações, dor muscular, dor nas costas, doença intersticial dos pulmões

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Xelevia

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior 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 Xelevia

- A substância ativa é a sitagliptina. Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 25 mg de sitagliptina.

- Os outros componentes são: No núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b) e fumarato sódico de estearilo. O revestimento do comprimido contém: álcool polivinílico, macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Xelevia e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película redondo, de cor rosa, com "221" numa face.

Blisters opacos (PVC/PE/PVDC e alumínio). Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película e de 50 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

Fabricante
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Reino Unido

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
Egis Gyógyszergyár Zrt.Tel.: + 36 1 803 55 55
mailbox@egis.hu

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00
medicaldep@ferrergrupo.com

France
Pierre Fabre Médicament
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Neopharmed Gentili S.r.l.
Tel: +39 02891321
regulatory@mediolanum-farma.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.
Tel. +48 22 364 61 01

Portugal
LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA
Tel: +351 800204661
medinfar@medinfar.pt

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
Orion Oyj
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**.**

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Xelevia 50 mg comprimidos revestidos por película
Sitagliptina

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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Xelevia e para que é utilizado

Xelevia contém a substância ativa sitagliptina que é um membro de uma classe de medicamentos denominados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4) que baixa os níveis de açúcar no sangue em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2.
Este medicamento ajuda a aumentar os níveis de insulina produzida após uma refeição e diminui a quantidade de açúcar produzida pelo organismo.

O seu médico receitou este medicamento para ajudar a baixar o seu açúcar no sangue, que é muito alto devido à diabetes tipo 2. Este medicamento pode ser tomado isoladamente ou em associação com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue (insulina, metformina, sulfonilureias ou glitazonas), e que poderá já estar a tomar para a diabetes, em conjunto com um plano alimentar e de exercício físico.

O que é a diabetes tipo 2?
A diabetes tipo 2 é uma doença em que o organismo não produz insulina suficiente, e mesmo a que o seu organismo produz não funciona tão bem como deveria. O seu organismo pode também produzir demasiado açúcar. Quando isto acontece, o açúcar (glucose) do sangue aumenta. Isto pode originar problemas médicos graves como doença de coração, doença de rins, cegueira e amputação.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xelevia

Não tome Xelevia
- se tem alergia à sitagliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Foram comunicados casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) em doentes a tomar Xelevia (ver secção 4).

Informe o seu médico se tem ou já teve:
- uma doença do pâncreas (tal como pancreatite)
- cálculos biliares, dependência do álcoolou valores muito altos de triglicéridos (um tipo de gordura) no seu sangue. Estas situações médicas podem aumentar a sua probabilidade de ter pancreatite (ver secção 4).
- diabetes tipo 1
- cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue, rápida perda de peso, náuseas ou vómitos)
- quaisquer problemas de rins atuais ou passados
- uma reação alérgica ao Xelevia (ver secção 4).

É pouco provável que este medicamento cause níveis baixos de açúcar no sangue porque não atua quando o nível de açúcar no sangue é baixo. No entanto, quando Xelevia é usado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, podem ocorrer níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia). O seu médico pode reduzir a dose da sua sulfonilureia ou insulina.

Crianças e adolescentes
Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não devem utilizar este medicamento. Não se sabe se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

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

Em particular, informe o seu médico se está a tomar digoxina (um medicamento utilizado no tratamento dos batimentos cardíacos irregulares e outros problemas de coração). Os valores de digoxina no sangue podem ter de ser verificados se estiver a tomar Xelevia.

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

Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar ou planear amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, foram comunicadas tonturas e sonolência, que podem afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

A administração deste medicamento em associação com medicamentos denominados sulfonilureias ou com insulina pode provocar hipoglicemia, podendo afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou trabalhar sem uma base de apoio seguro.

3. Como tomar Xelevia

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

A dose habitual recomendada é:
- um comprimido revestido por película de 100 mg
- uma vez por dia
- por via oral

Se tem problemas nos rins, o seu médico pode receitar-lhe doses mais baixas (tais como 25 mg ou 50 mg).

Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos e bebidas.

O seu médico poderá receitar-lhe este medicamento em monoterapia ou com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue.

A dieta e o exercício físico podem ajudar o seu organismo a usar melhor o açúcar do sangue. É importante que faça uma dieta continuada e exercício físico recomendado pelo seu médico enquanto tomar Xelevia.

Se tomar mais Xelevia do que deveria
Se tomar este medicamento mais do que o receitado, contacte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Xelevia
Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Se não se lembrar até à altura de tomar a próxima dose, esqueça a dose que não tomou e retome o esquema habitual. Não tome uma dose a dobrar deste medicamento.

Se parar de tomar Xelevia
Continue a tomar este medicamento durante o tempo indicado pelo seu médico, para que possa continuar a ajudar a controlar o seu açúcar no sangue. Não deve parar de tomar este medicamento sem falar com o seu médico primeiro.

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 Xelevia e contacte um médico imediatamente se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves:
- Dor grave e persistente no abdómen (área do estômago) que pode atingir as suas costas com ou sem náuseas e vómitos, uma vez que estes podem ser sinais de pâncreas inflamado (pancreatite).

Se tiver uma reação alérgica grave (frequência desconhecida), incluindo erupção na pele, urticária, bolhas na pele/descamação da pele e inchaço da face, lábios, língua e garganta, podendo causar dificuldade em respirar ou engolir, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode receitar-lhe um medicamento para tratar a reação alérgica e um medicamento diferente para a diabetes.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários após a adição da sitagliptina à metformina:
Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): açúcar baixo no sangue, náuseas, gases intestinais, vómitos
Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): dor no estômago, diarreia, prisão de ventre, sonolência

Alguns doentes apresentaram diferentes tipos de mal-estar no estômago quando iniciaram a associação de sitagliptina e metformina (frequência comum).

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com uma sulfonilureia e metformina:
Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas): açúcar baixo no sangue
Frequentes: prisão de ventre

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina e pioglitazona:
Frequentes: gases intestinais (flatulência), inchaço das mãos ou das pernas

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com pioglitazona e metformina:
Frequentes: inchaço das mãos ou das pernas

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com insulina (com ou sem metformina):
Frequentes: gripe
Pouco frequentes: boca seca

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina isoladamente em estudos clínicos ou durante a utilização pós-aprovação isoladamente e/ou com outros medicamentos para a diabetes:
Frequentes: açúcar baixo no sangue, dor de cabeça, infeção das vias respiratórias superiores, irritação ou corrimento nasal e garganta irritada, osteoartrite, dor nos braços ou pernas
Pouco frequentes: tonturas, prisão de ventre, comichão
Frequência desconhecida: problemas renais (por vezes a necessitar de diálise), vómitos, dor nas articulações, dor muscular, dor nas costas, doença intersticial dos pulmões

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Xelevia

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior 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 Xelevia

- A substância ativa é a sitagliptina. Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 50 mg de sitagliptina

- Os outros componentes são: No núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b) e fumarato sódico de estearilo. O revestimento do comprimido contém: álcool polivinílico, macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Xelevia e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película redondo, de cor bege claro, com "112" numa face.

Blisters opacos (PVC/PE/PVDC e alumínio). Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película e de 50 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

Fabricante
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Reino Unido

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
Egis Gyógyszergyár Zrt.Tel.: + 36 1 803 55 55
mailbox@egis.hu

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00
medicaldep@ferrergrupo.com

France
Pierre Fabre Médicament
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Neopharmed Gentili S.r.l.
Tel: +39 02891321
regulatory@mediolanum-farma.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.
Tel. +48 22 364 61 01

Portugal
LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA
Tel: +351 800204661
medinfar@medinfar.pt

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
Orion Oyj
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**.**

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Xelevia 100 mg comprimidos revestidos por película
Sitagliptina

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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Xelevia e para que é utilizado

Xelevia contém a substância ativa sitagliptina que é um membro de uma classe de medicamentos denominados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4) que baixa os níveis de açúcar no sangue em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2.

Este medicamento ajuda a aumentar os níveis de insulina produzida após uma refeição e diminui a quantidade de açúcar produzida pelo organismo.

O seu médico receitou este medicamento para ajudar a baixar o seu açúcar no sangue, que é muito alto devido à diabetes tipo 2. Este medicamento pode ser tomado isoladamente ou em associação com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue (insulina, metformina, sulfonilureias ou glitazonas), e que poderá já estar a tomar para a diabetes, em conjunto com um plano alimentar e de exercício físico.

O que é a diabetes tipo 2?
A diabetes tipo 2 é uma doença em que o organismo não produz insulina suficiente, e mesmo a que o seu organismo produz não funciona tão bem como deveria. O seu organismo pode também produzir demasiado açúcar. Quando isto acontece, o açúcar (glucose) do sangue aumenta. Isto pode originar problemas médicos graves como doença de coração, doença de rins, cegueira e amputação.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xelevia

Não tome Xelevia
- se tem alergia à sitagliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Foram comunicados casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) em doentes a tomar Xelevia (ver secção 4).

Informe o seu médico se tem ou já teve:
- uma doença do pâncreas (tal como pancreatite)
- cálculos biliares, dependência do álcool ou valores muito altos de triglicéridos (um tipo de gordura) no seu sangue. Estas situações médicas podem aumentar a sua probabilidade de ter pancreatite (ver secção 4).
- diabetes tipo 1
- cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue, rápida perda de peso, náuseas ou vómitos)
- quaisquer problemas de rins atuais ou passados.
- uma reação alérgica ao Xelevia (ver secção 4).

É pouco provável que este medicamento cause níveis baixos de açúcar no sangue porque não atua quando o nível de açúcar no sangue é baixo. No entanto, quando Xelevia é usado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, podem ocorrer níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia). O seu médico pode reduzir a dose da sua sulfonilureia ou insulina.

Crianças e adolescentes
Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não devem utilizar este medicamento. Não se sabe se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

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

Em particular, informe o seu médico se está a tomar digoxina (um medicamento utilizado no tratamento dos batimentos cardíacos irregulares e outros problemas de coração). Os valores de digoxina no sangue podem ter de ser verificados se estiver a tomar Xelevia.

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

Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar ou planear amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, foram comunicadas tonturas e sonolência, que podem afetar a sua capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

A administração deste medicamento em associação com medicamentos denominados sulfonilureias ou com insulina pode provocar hipoglicemia, podendo afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas ou trabalhar sem uma base de apoio seguro.

3. Como tomar Xelevia

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

A dose habitual recomendada é:
- um comprimido revestido por película de 100 mg
- uma vez por dia
- por via oral

Se tem problemas nos rins, o seu médico pode receitar-lhe doses mais baixas (tais como 25 mg ou 50 mg).

Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos e bebidas.

O seu médico poderá receitar-lhe este medicamento em monoterapia ou com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue.

A dieta e o exercício físico podem ajudar o seu organismo a usar melhor o açúcar do sangue. É importante que faça uma dieta continuada e exercício físico recomendado pelo seu médico enquanto tomar Xelevia.

Se tomar mais Xelevia do que deveria
Se tomar este medicamento mais do que o receitado, contacte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Xelevia
Se se esquecer de uma dose, tome-a assim que se lembrar. Se não se lembrar até à altura de tomar a próxima dose, esqueça a dose que não tomou e retome o esquema habitual. Não tome uma dose a dobrar deste medicamento.

Se parar de tomar Xelevia
Continue a tomar este medicamento durante o tempo indicado pelo seu médico, para que possa continuar a ajudar a controlar o seu açúcar no sangue. Não deve parar de tomar este medicamento sem falar com o seu médico primeiro.

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 Xelevia e contacte um médico imediatamente se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves:
- Dor grave e persistente no abdómen (área do estômago) que pode atingir as suas costas com ou sem náuseas e vómitos, uma vez que estes podem ser sinais de pâncreas inflamado (pancreatite).

Se tiver uma reação alérgica grave (frequência desconhecida), incluindo erupção na pele, urticária, bolhas na pele/descamação da pele e inchaço da face, lábios, língua e garganta, podendo causar dificuldade em respirar ou engolir, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente. O seu médico pode receitar-lhe um medicamento para tratar a reação alérgica e um medicamento diferente para a diabetes.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários após a adição da sitagliptina à metformina:
Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): açúcar baixo no sangue, náuseas, gases intestinais, vómitos
Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): dor no estômago, diarreia, prisão de ventre, sonolência

Alguns doentes apresentaram diferentes tipos de mal-estar no estômago quando iniciaram a associação de sitagliptina e metformina (frequência comum).

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com uma sulfonilureia e metformina:
Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas): açúcar baixo no sangue
Frequentes: prisão de ventre

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina e pioglitazona:
Frequentes: gases intestinais (flatulência), inchaço das mãos ou das pernas

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com pioglitazona e metformina:
Frequentes: inchaço das mãos ou das pernas

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina em associação com insulina (com ou sem metformina):
Frequentes: gripe
Pouco frequentes: boca seca

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam sitagliptina isoladamente em estudos clínicos ou durante a utilização pós-aprovação isoladamente e/ou com outros medicamentos para a diabetes:
Frequentes: açúcar baixo no sangue, dor de cabeça, infeção das vias respiratórias superiores, irritação ou corrimento nasal e garganta irritada, osteoartrite, dor nos braços ou pernas
Pouco frequentes: tonturas, prisão de ventre, comichão
Frequência desconhecida: problemas renais (por vezes a necessitar de diálise), vómitos, dor nas articulações, dor muscular, dor nas costas, doença intersticial dos pulmões

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Xelevia

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior 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 Xelevia

- A substância ativa é a sitagliptina. Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina

- Os outros componentes são: No núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b) e fumarato sódico de estearilo. O revestimento do comprimido contém: álcool polivinílico, macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Xelevia e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película redondo, de cor bege, com "277" numa face.

Blisters opacos (PVC/PE/PVDC e alumínio). Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película e de 50 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

Fabricante
Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Reino Unido

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
Egis Gyógyszergyár Zrt.Tel.: + 36 1 803 55 55
mailbox@egis.hu

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
BERLIN-CHEMIE AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00
medicaldep@ferrergrupo.com

France
Pierre Fabre Médicament
Tél: +33 (0) 1 49 10 80 00

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Neopharmed Gentili S.r.l.
Tel: +39 02891321
regulatory@mediolanum-farma.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
POLPHARMA Biuro Handlowe Sp. z o.o.
Tel. +48 22 364 61 01

Portugal
LABORATÓRIO MEDINFAR, Produtos Farmacêuticos, SA
Tel: +351 800204661
medinfar@medinfar.pt

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
Orion Oyj
Puh./Tel: +358 10 4261

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**.**

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