

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINAÇÃO 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

Xelevia está indicado em doentes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controlo da glicemia em associação com a metformina quando a dieta e o exercício, associados a metformina não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 em que seja adequada a utilização de um agonista do PPAR $\gamma$  (Receptor  $\gamma$  Activado do Proliferador dos Peroxisomas) (i.e., uma tiazolidinediona), Xelevia está indicado em associação com o agonista do PPAR $\gamma$  quando a dieta e o exercício associados ao agonista do PPAR $\gamma$  isoladamente não proporcionar um adequado controlo da glicemia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose de Xelevia é de 100 mg uma vez por dia. Deve manter-se a posologia da metformina ou do agonista do PPAR $\gamma$ , com a administração concomitante de sitagliptina.

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

Xelevia pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### Doentes com insuficiência renal

Para doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina [ClCr]  $\geq$  50 ml/min), não é necessário qualquer ajuste posológico de Xelevia.

A experiência em estudos clínicos com Xelevia em doentes com insuficiência renal moderada ou grave é limitada. Consequentemente, a utilização de Xelevia não é recomendada nesta população de doentes (ver secção 5.2).

#### Doentes com insuficiência hepática

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Xelevia não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave.

### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico baseado na idade. São limitados os dados de segurança disponíveis em doentes com  $\geq 75$  anos de idade, devendo usar-se de precaução.

### População pediátrica

Xelevia não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

## **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.

### Hipoglicemia

Nos ensaios clínicos com Xelevia usado em monoterapia e com sitagliptina usada como parte de uma terapêutica de associação com metformina ou pioglitazona, as taxas de hipoglicemia notificadas com sitagliptina, foram semelhantes às taxas dos doentes a tomar placebo. A utilização de sitagliptina em associação com medicamentos que reconhecidamente provocam hipoglicemia, como as sulfonilureias ou a insulina não foi adequadamente estudada.

### Insuficiência renal

Uma vez que a experiência é limitada, os doentes com insuficiência renal moderada a grave não devem ser tratados com Xelevia (ver secção 5.2.).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

### Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina

Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos co-administrados.

*Metformina:* A co-administração de doses múltiplas de 1000 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 co-administração 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  $C_{\text{máx}}$  da sitagliptina em, aproximadamente, 29 % e 68 %, respectivamente. Estas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A depuração renal da sitagliptina não foi alterada de forma significativa. Logo, não serão de esperar interações significativas com outros inibidores da glicoproteína-p.

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 depuração da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da sitagliptina em caso de insuficiência renal grave ou doença renal 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 insuficiência renal grave ou doença renal terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de insuficiência 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 (OAT3). O transporte da sitagliptina mediado pelo OAT3 foi inibido *in vitro* pela probenecida, apesar do risco de interacções com significado clínico se considerar baixo. A administração concomitante de inibidores do OAT3 não foi avaliada *in vivo*.

#### Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos

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 contraceptivos orais, evidenciando *in vivo* uma baixa propensão para causar interacções com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e transportador catiónico orgânico (OCT).

A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina e pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p *in vivo*.

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 Xelevia durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina foi aumentada, em média, em cerca de 11 % e a  $C_{máx}$  plasmática, em média, em cerca de 18 %. Não é recomendado qualquer ajuste posológico da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade por digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Xelevia 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 usado durante a gravidez.

### Aleitamento

Não se sabe se a sitagliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais revelaram a excreção de sitagliptina no leite. Xelevia não deve ser usado durante o aleitamento.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, a conduzir ou a utilizar máquinas deve tomar-se em consideração que foram notificadas tonturas e sonolência.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

Em 9 ensaios clínicos de grandes dimensões com duração até 2 anos, mais de 2700 doentes receberam tratamento com Xelevia 100 mg por dia em monoterapia ou em associação com metformina, com uma sulfonilureia (com ou sem metformina) ou com um agonista do PPAR $\gamma$ . Nestes ensaios, a taxa de interrupção devido a incidentes adversos considerados como relacionados com o fármaco foi de 0,8 % com 100 mg por dia e de 1,5 % com outros tratamentos. Não foram notificadas mais reacções adversas (> 0,2 % e > 1 doente de diferença), consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina, do que em doentes tratados com a terapêutica de controlo.

### ASSOCIAÇÃO COM METFORMINA

Num estudo com duração de 24 semanas com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/metformina em comparação com o tratamento com placebo/metformina foi, respectivamente, de 9,3 % e 10,1 %. As reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina e que ocorreram em maior número (> 0,2 % e > 1 doente de diferença) do que nos doentes tratados com placebo são as seguintes:

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); e muito raras ( $< 1/10.000$ ).

#### *Doenças do sistema nervoso*

Pouco frequentes: sonolência

#### *Doenças gastrointestinais*

Frequentes: náuseas

Pouco frequentes: dor no abdómen superior, diarreia

#### *Exames complementares de diagnóstico*

Pouco frequentes: redução da glicemia

Num estudo com duração de 1 ano com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/metformina em comparação com sulfonilureia/metformina foi, respectivamente, de 14,5 % e 30,3 %.

Em estudos combinados com duração até 1 ano que compararam sitagliptina/metformina com sulfonilureia/metformina, as reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco notificadas em doentes tratados com sitagliptina 100 mg e que ocorreram em maior número ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) do que nos doentes tratados com a sulfonilureia são as seguintes:

#### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Pouco frequentes: anorexia

#### *Exames complementares de diagnóstico*

Pouco frequentes: diminuição de peso

#### ASSOCIAÇÃO COM UM AGONISTA DO PPAR $\gamma$ (pioglitazona)

Num estudo de 24 semanas com a associação de sitagliptina 100 mg e pioglitazona, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/pioglitazona em comparação com os doentes tratados com placebo/pioglitazona foi, respectivamente, de 9,1 % e 9,0 %. As reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com Xelevia e que ocorreram em maior número ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) do que nos doentes tratados com placebo são as seguintes:

#### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Frequentes: hipoglicemia

#### *Doenças gastrointestinais*

Frequentes: flatulência

#### *Perturbações gerais*

Frequentes: edema periférico

Adicionalmente, nos estudos de monoterapia com duração até 24 semanas, com sitagliptina 100 mg administrado isoladamente em comparação com placebo, as reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco que foram mais relatadas ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) em doentes tratados com sitagliptina do que nos doentes a receber placebo são cefaleias, hipoglicemia, obstipação e tonturas.

Para além dos incidentes adversos atrás descritos relacionados com o fármaco, foram notificados incidentes adversos independentemente da relação de causalidade com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5 %, e mais frequentemente em doentes tratados com Xelevia, as quais incluíram infecção do tracto respiratório superior e nasofaringite. Os incidentes adversos adicionais notificados independentemente da relação de causalidade com a medicação, que ocorreram mais frequentemente

em doentes tratados com Xelevia (não chegaram aos 5 %, mas ocorreram com uma incidência > 0,5 % maior com Xelevia do que no grupo de controlo), incluíram osteoartrose e dor nas extremidades.

Ao longo dos estudos clínicos, foi observado um pequeno aumento do número dos glóbulos brancos (aproximadamente 200 células/microl de diferença no número de glóbulos brancos vs placebo; número de glóbulos brancos médio inicial, aproximadamente, 6600 células/microl) devido a um aumento dos neutrófilos. Isto observou-se na maioria dos estudos mas não em todos. Esta alteração dos parâmetros laboratoriais não é considerada relevante do ponto de vista clínico.

Não foram observadas alterações com significado clínico nos sinais vitais ou no ECG (incluindo no intervalo QTc) com o tratamento com Xelevia.

#### **4.9 Sobredosagem**

Durante os ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, doses únicas de sitagliptina até 800 mg foram, geralmente, bem toleradas. 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 seres humanos.

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

A sitagliptina é fracamente 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: Inibidor da DPP-4, código ATC: A10BH01.

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 fármaco pode ser mediado através do aumento dos níveis de hormonas incretinas activas. As hormonas incretinas, incluindo o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo insulínico 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 glucose no sangue 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 a adenosina monofosfato (AMP) cíclica. 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 glucose no sangue. Quando as concentrações de glucose no sangue são baixas, não se observam a estimulação da libertação de insulina nem a supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. O GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A actividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inactivos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas activas de GLP-1 e de GIP. Através do aumento dos níveis de incretina activa, 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<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9. A inibição da DPP-8 ou da DPP-9, mas não da DPP-4, está associada a toxicidade em modelos animais pré-clínicos e a alterações da função imunológica *in vitro*.

Realizaram-se dois estudos para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com Xelevia. O tratamento com 100 mg de sitagliptina proporcionou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,60 % e -0,79 % em comparação com o placebo, respectivamente, nos estudos de 18 e 24 semanas, com valores iniciais de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 % em ambos os estudos), da glucose plasmática em jejum (FPG) e da glucose pós-prandial de 2 horas (PPG), em comparação com o placebo. Os doentes com diagnóstico de diabetes estabelecido há menos tempo (<3 anos) ou com HbA<sub>1c</sub> inicial mais elevada, apresentaram reduções maiores da HbA<sub>1c</sub>. A melhoria na HbA<sub>1c</sub> não foi afectada pelo sexo, idade, raça, índice de massa corporal inicial (BMI), presença de síndrome metabólica ou por um índice padrão de resistência à insulina (HOMA-IR). Em ambos os estudos, a sitagliptina proporcionou, em comparação com o placebo, uma redução significativa da FPG (-1,07 mmol/l no estudo de 18 semanas e -0,88 mmol/l no estudo de 24 semanas) às 3 semanas, a primeira determinação da FPG. O tratamento com Xelevia 100 mg por dia em doentes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente os marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), o rácio entre pró-insulina 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 Xelevia 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.

Num estudo realizado em doentes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal crónica (depuração da creatinina < 50 ml/min), a segurança e tolerabilidade de doses reduzidas de sitagliptina foram investigadas e, em geral, semelhantes às do placebo. Além disso, as reduções da HbA<sub>1c</sub> e da FPG com sitagliptina, em comparação com o placebo, foram, de modo geral, semelhantes às observadas noutros estudos de monoterapia em doentes com função renal normal (ver secção 5.2). O número de doentes com insuficiência renal moderada a grave foi muito baixo para confirmar a utilização segura da sitagliptina neste tipo de doentes.

Foram realizados estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança de Xelevia em associação com metformina. Num estudo de 24 semanas controlado com placebo, com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, sitagliptina proporcionou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,65 % em comparação com o placebo, com valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 %), da FPG e da PPG. Num estudo de 24 semanas controlado com placebo, com sitagliptina em associação com pioglitazona (175 doentes receberam sitagliptina, 178 doentes receberam placebo), a sitagliptina proporcionou melhorias significativas na HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,7 % em comparação com o placebo, com valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 %) e na FPG.

Em estudos até 24 semanas de duração que compararam sitagliptina 100 mg ao placebo, isoladamente ou em associação com metformina ou com um PPARγ, foi notificada hipoglicemia em 1,2 % dos doentes tratados com sitagliptina e em 0,9 % dos doentes tratados com placebo.

Num estudo que comparou a eficácia e segurança da adição de Xelevia 100 mg 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<sub>1c</sub> (alteração média de -0,67 % em relação a valores iniciais na 52ª semana, com valores iniciais de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 7,5 % em ambos os grupos). 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. Neste estudo, o rácio entre pró-insulina 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 %). 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).

## 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  $T_{\text{máx}}$ ) a ocorrerem entre 1 a 4 horas após a administração, a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ , a  $C_{\text{máx}}$  foi de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é, aproximadamente, 87 %. Uma vez que a co-administração de uma refeição rica em gorduras com sitagliptina não teve qualquer efeito na farmacocinética, a sitagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou proporcionalmente à dose. Não foi estabelecida proporcionalidade com a dose para a  $C_{\text{máx}}$  e para a  $C_{24\text{h}}$  ( $C_{\text{máx}}$  moderadamente superior ao valor proporcional à dose, e  $C_{24\text{h}}$  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 fracção de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38 %).

### Metabolismo

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 [ $^{14}\text{C}$ ], aproximadamente 16 % da radioactividade foi excretada como metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detectados em níveis residuais e não se prevê que contribuam para a actividade inibidora plasmática do DPP-4 pela sitagliptina. Os estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP4A4, com contribuição do CYP2C8.

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

### Eliminação

Após a administração oral de uma dose de sitagliptina [ $^{14}\text{C}$ ] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 100 % da radioactividade administrada foi eliminada nas fezes (13 %) ou na urina (87 %) no prazo de uma semana após a administração. A semi-vida 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 depuração renal foi, aproximadamente, 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular activa. 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 da 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 depuração 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 ( $\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$ ) ou pela glicoproteína-p (até 250  $\mu\text{M}$ ) 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.

#### *Insuficiência 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 insuficiência renal crónica, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. O estudo incluiu doentes com insuficiência renal classificados de acordo com a depuração da creatinina, em ligeira (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) e grave (< 30 ml/min), assim como indivíduos com doença renal terminal submetidos a hemodiálise.

Os doentes com insuficiência renal ligeira não apresentaram um aumento clinicamente significativo da concentração plasmática de sitagliptina, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. Em doentes com insuficiência renal moderada foi observado um aumento aproximadamente para o dobro da AUC plasmática da sitagliptina, e em doentes com insuficiência renal grave e doença renal 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 fracamente removida por hemodiálise (13,5 % durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração). A utilização de Xelevia não é recomendada em doentes com insuficiência renal moderada ou grave, incluindo aqueles com doença renal terminal, uma vez que a experiência nestes doentes é muito limitada (ver secção 4.2).

#### *Insuficiência hepática*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de Xelevia em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (pontuação  $\leq 9$  na escala de Child-Pugh). Não existe experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave (pontuação  $> 9$  na escala de Child-Pugh). Contudo, dado que a sitagliptina é principalmente eliminada por via renal, não se prevê que a insuficiência hepática grave afecte a farmacocinética da sitagliptina.

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico 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 posológico em função do sexo, raça ou BMI. 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, actividade 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. 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 esteario

#### 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, 56, 84 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**

Os produtos não utilizados ou os 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**

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

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAÇÃO 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

Xelevia está indicado em doentes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controlo da glicemia em associação com a metformina quando a dieta e o exercício, associados a metformina não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 em que seja adequada a utilização de um agonista do PPAR $\gamma$  (Receptor  $\gamma$  Activado do Proliferador dos Peroxisomas) (i.e., uma tiazolidinediona), Xelevia está indicado em associação com o agonista do PPAR $\gamma$  quando a dieta e o exercício associados ao agonista do PPAR $\gamma$  isoladamente não proporcionar um adequado controlo da glicemia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose de Xelevia é de 100 mg uma vez por dia. Deve manter-se a posologia da metformina ou do agonista do PPAR $\gamma$ , com a administração concomitante de sitagliptina.

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

Xelevia pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### Doentes com insuficiência renal

Para doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina [ClCr]  $\geq$  50 ml/min), não é necessário qualquer ajuste posológico de Xelevia.

A experiência em estudos clínicos com Xelevia em doentes com insuficiência renal moderada ou grave é limitada. Consequentemente, a utilização de Xelevia não é recomendada nesta população de doentes (ver secção 5.2).

#### Doentes com insuficiência hepática

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Xelevia não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave.

### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico baseado na idade. São limitados os dados de segurança disponíveis em doentes com  $\geq 75$  anos de idade, devendo usar-se de precaução.

### População pediátrica

Xelevia não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

## **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.

### Hipoglicemia

Nos ensaios clínicos com Xelevia usado em monoterapia e com sitagliptina usada como parte de uma terapêutica de associação com metformina ou pioglitazona, as taxas de hipoglicemia notificadas com sitagliptina, foram semelhantes às taxas dos doentes a tomar placebo. A utilização de sitagliptina em associação com medicamentos que reconhecidamente provocam hipoglicemia, como as sulfonilureias ou a insulina não foi adequadamente estudada.

### Insuficiência renal

Uma vez que a experiência é limitada, os doentes com insuficiência renal moderada a grave não devem ser tratados com Xelevia (ver secção 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

### Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina

Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos co-administrados.

*Metformina:* A co-administração de doses múltiplas de 1000 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 co-administração 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  $C_{\text{máx}}$  da sitagliptina em, aproximadamente, 29 % e 68 %, respectivamente. Estas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A depuração renal da sitagliptina não foi alterada de forma significativa. Logo, não serão de esperar interações significativas com outros inibidores da glicoproteína-p.

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 depuração da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da sitagliptina em caso de insuficiência renal grave ou doença renal 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 insuficiência renal grave ou doença renal terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de insuficiência renal não foram avaliados num estudo clínico.

O estudos *in vitro* sobre o transporte demonstraram que a sitagliptina é um substrato para a glicoproteína-p e para o transportador aniônico orgânico (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*.

#### Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos

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 contraceptivos orais, evidenciando *in vivo* uma baixa propensão para causar interações com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e transportador catiónico orgânico (OCT).

A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina e pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p *in vivo*.

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 Xelevia durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina foi aumentada, em média, em cerca de 11 % e a  $C_{máx}$  plasmática, em média, em cerca de 18 %. Não é recomendado qualquer ajuste posológico da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade por digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Xelevia 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 usado durante a gravidez.

### Aleitamento

Não se sabe se a sitagliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais revelaram a excreção de sitagliptina no leite. Xelevia não deve ser usado durante o aleitamento.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, a conduzir ou a utilizar máquinas deve tomar-se em consideração que foram notificadas tonturas e sonolência.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

Em 9 ensaios clínicos de grandes dimensões com duração até 2 anos, mais de 2700 doentes receberam tratamento com Xelevia 100 mg por dia em monoterapia ou em associação com metformina, com uma sulfonilureia (com ou sem metformina) ou com um agonista do PPAR $\gamma$ . Nestes ensaios, a taxa de interrupção devido a incidentes adversos considerados como relacionados com o fármaco foi de 0,8 % com 100 mg por dia e de 1,5 % com outros tratamentos. Não foram notificadas mais reacções adversas (> 0,2 % e > 1 doente de diferença), consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina, do que em doentes tratados com a terapêutica de controlo.

### ASSOCIAÇÃO COM METFORMINA

Num estudo com duração de 24 semanas com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/metformina em comparação com o tratamento com placebo/metformina foi, respectivamente, de 9,3 % e 10,1 %. As reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina e que ocorreram em maior número (> 0,2 % e > 1 doente de diferença) do que nos doentes tratados com placebo são as seguintes:

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); e muito raras ( $< 1/10.000$ ).

#### *Doenças do sistema nervoso*

Pouco frequentes: sonolência

#### *Doenças gastrointestinais*

Frequentes: náuseas

Pouco frequentes: dor no abdómen superior, diarreia

#### *Exames complementares de diagnóstico*

Pouco frequentes: redução da glicemia

Num estudo com duração de 1 ano com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/metformina em comparação com sulfonilureia/metformina foi, respectivamente, de 14,5 % e 30,3 %.

Em estudos combinados com duração até 1 ano que compararam sitagliptina/metformina com sulfonilureia/metformina, as reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco notificadas em doentes tratados com sitagliptina 100 mg e que ocorreram em maior número ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) do que nos doentes tratados com a sulfonilureia são as seguintes:

#### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Pouco frequentes: anorexia

#### *Exames complementares de diagnóstico*

Pouco frequentes: diminuição de peso

#### ASSOCIAÇÃO COM UM AGONISTA DO PPAR $\gamma$ (pioglitazona)

Num estudo de 24 semanas com a associação de sitagliptina 100 mg e pioglitazona, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/pioglitazona em comparação com os doentes tratados com placebo/pioglitazona foi, respectivamente, de 9,1 % e 9,0 %. As reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com Xelevia e que ocorreram em maior número ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) do que nos doentes tratados com placebo são as seguintes:

#### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Frequentes: hipoglicemia

#### *Doenças gastrointestinais*

Frequentes: flatulência

#### *Perturbações gerais*

Frequentes: edema periférico

Adicionalmente, nos estudos de monoterapia com duração até 24 semanas, com sitagliptina 100 mg administrado isoladamente em comparação com placebo, as reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco que foram mais relatadas ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) em doentes tratados com sitagliptina do que nos doentes a receber placebo são cefaleias, hipoglicemia, obstipação e tonturas.

Para além dos incidentes adversos atrás descritos relacionados com o fármaco, foram notificados incidentes adversos independentemente da relação de causalidade com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5 %, e mais frequentemente em doentes tratados com Xelevia, as quais incluíram infecção do tracto respiratório superior e nasofaringite. Os incidentes adversos adicionais notificados independentemente da relação de causalidade com a medicação, que ocorreram mais frequentemente

em doentes tratados com Xelevia (não chegaram aos 5 %, mas ocorreram com uma incidência > 0,5 % maior com Xelevia do que no grupo de controlo), incluíram osteoartrose e dor nas extremidades.

Ao longo dos estudos clínicos, foi observado um pequeno aumento do número dos glóbulos brancos (aproximadamente 200 células/microl de diferença no número de glóbulos brancos vs placebo; número de glóbulos brancos médio inicial, aproximadamente, 6600 células/microl) devido a um aumento dos neutrófilos. Isto observou-se na maioria dos estudos mas não em todos. Esta alteração dos parâmetros laboratoriais não é considerada relevante do ponto de vista clínico.

Não foram observadas alterações com significado clínico nos sinais vitais ou no ECG (incluindo no intervalo QTc) com o tratamento com Xelevia.

#### **4.9 Sobredosagem**

Durante os ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, doses únicas de sitagliptina até 800 mg foram, geralmente, bem toleradas. 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 seres humanos.

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

A sitagliptina é fracamente 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: Inibidor da DPP-4, código ATC: A10BH01.

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 fármaco pode ser mediado através do aumento dos níveis de hormonas incretinas activas. As hormonas incretinas, incluindo o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo insulínico 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 glucose no sangue 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 a adenosina monofosfato (AMP) cíclica. 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 glucose no sangue. Quando as concentrações de glucose no sangue são baixas, não se observam a estimulação da libertação de insulina nem a supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. O GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A actividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inactivos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas activas de GLP-1 e de GIP. Através do aumento dos níveis de incretina activa, 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<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9. A inibição da DPP-8 ou da DPP-9, mas não da DPP-4, está associada a toxicidade em modelos animais pré-clínicos e a alterações da função imunológica *in vitro*.

Realizaram-se dois estudos para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com Xelevia. O tratamento com 100 mg de sitagliptina proporcionou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,60 % e -0,79 % em comparação com o placebo, respectivamente, nos estudos de 18 e 24 semanas, com valores iniciais de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 % em ambos os estudos), da glucose plasmática em jejum (FPG) e da glucose pós-prandial de 2 horas (PPG), em comparação com o placebo. Os doentes com diagnóstico de diabetes estabelecido há menos tempo (<3 anos) ou com HbA<sub>1c</sub> inicial mais elevada, apresentaram reduções maiores da HbA<sub>1c</sub>. A melhoria na HbA<sub>1c</sub> não foi afectada pelo sexo, idade, raça, índice de massa corporal inicial (BMI), presença de síndrome metabólica ou por um índice padrão de resistência à insulina (HOMA-IR). Em ambos os estudos, a sitagliptina proporcionou, em comparação com o placebo, uma redução significativa da FPG (-1,07 mmol/l no estudo de 18 semanas e -0,88 mmol/l no estudo de 24 semanas) às 3 semanas, a primeira determinação da FPG. O tratamento com Xelevia 100 mg por dia em doentes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente os marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), o rácio entre pró-insulina 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 Xelevia 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.

Num estudo realizado em doentes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal crónica (depuração da creatinina < 50 ml/min), a segurança e tolerabilidade de doses reduzidas de sitagliptina foram investigadas, em geral, semelhantes às do placebo. Além disso, as reduções da HbA<sub>1c</sub> e da FPG com sitagliptina, em comparação com o placebo, foram, de modo geral, semelhantes às observadas noutros estudos de monoterapia em doentes com função renal normal (ver secção 5.2). O número de doentes com insuficiência renal moderada a grave foi muito baixo para confirmar a utilização segura da sitagliptina neste tipo de doentes.

Foram realizados estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança de Xelevia em associação com metformina. Num estudo de 24 semanas controlado com placebo, com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, sitagliptina proporcionou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,65 % em comparação com o placebo, com valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 %), da FPG e da PPG. Num estudo de 24 semanas controlado com placebo, com sitagliptina em associação com pioglitazona (175 doentes receberam sitagliptina, 178 doentes receberam placebo), a sitagliptina proporcionou melhorias significativas na HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,7 % em comparação com o placebo, com valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 %) e na FPG.

Em estudos até 24 semanas de duração que compararam sitagliptina 100 mg ao placebo, isoladamente ou em associação com metformina ou com um PPARγ, foi notificada hipoglicemia em 1,2 % dos doentes tratados com sitagliptina e em 0,9 % dos doentes tratados com placebo.

Num estudo que comparou a eficácia e segurança da adição de Xelevia 100 mg 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<sub>1c</sub> (alteração média de -0,67 % em relação a valores iniciais na 52ª semana, com valores iniciais de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 7,5 % em ambos os grupos). 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. Neste estudo, o rácio entre pró-insulina 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 %). 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).

## 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  $T_{m\acute{a}x}$ ) a ocorrerem entre 1 a 4 horas após a administração, a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ , a  $C_{m\acute{a}x}$  foi de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é, aproximadamente, 87 %. Uma vez que a co-administração de uma refeição rica em gorduras com sitagliptina não teve qualquer efeito na farmacocinética, a sitagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou proporcionalmente à dose. Não foi estabelecida proporcionalidade com a dose para a  $C_{m\acute{a}x}$  e para a  $C_{24\text{h}}$  ( $C_{m\acute{a}x}$  moderadamente superior ao valor proporcional à dose, e  $C_{24\text{h}}$  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 fracção de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38 %).

### Metabolismo

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 [ $^{14}\text{C}$ ], aproximadamente 16 % da radioactividade foi excretada como metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detectados em níveis residuais e não se prevê que contribuam para a actividade inibidora plasmática do DPP-4 pela sitagliptina. Os estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP4A4, com contribuição do CYP2C8.

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

### Eliminação

Após a administração oral de uma dose de sitagliptina [ $^{14}\text{C}$ ] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 100 % da radioactividade administrada foi eliminada nas fezes (13 %) ou na urina (87 %) no prazo de uma semana após a administração. A semi-vida 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 depuração renal foi, aproximadamente, 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular activa. 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 da 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 depuração 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 ( $\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$ ) ou pela glicoproteína-p (até 250  $\mu\text{M}$ ) 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.

#### *Insuficiência 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 insuficiência renal crónica, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. O estudo incluiu doentes com insuficiência renal classificados de acordo com a depuração da creatinina, em ligeira (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) e grave (< 30 ml/min), assim como indivíduos com doença renal terminal submetidos a hemodiálise.

Os doentes com insuficiência renal ligeira não apresentaram um aumento clinicamente significativo da concentração plasmática de sitagliptina, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. Em doentes com insuficiência renal moderada foi observado um aumento aproximadamente para o dobro da AUC plasmática da sitagliptina, e em doentes com insuficiência renal grave e doença renal 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 fracamente removida por hemodiálise (13,5 % durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração). A utilização de Xelevia não é recomendada em doentes com insuficiência renal moderada ou grave, incluindo aqueles com doença renal terminal, uma vez que a experiência nestes doentes é muito limitada (ver secção 4.2).

#### *Insuficiência hepática*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de Xelevia em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (pontuação  $\leq 9$  na escala de Child-Pugh). Não existe experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave (pontuação  $> 9$  na escala de Child-Pugh). Contudo, dado que a sitagliptina é principalmente eliminada por via renal, não se prevê que a insuficiência hepática grave afecte a farmacocinética da sitagliptina.

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico 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 posológico em função do sexo, raça ou BMI. 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, actividade 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. 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 esteario

#### 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, 56, 84 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**

Os produtos não utilizados ou os 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**

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

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAÇÃO 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

Xelevia está indicado em doentes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controlo da glicemia em associação com a metformina quando a dieta e o exercício, associados a metformina não proporcionam um adequado controlo da glicemia.

Nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 em que seja adequada a utilização de um agonista do PPAR $\gamma$  (Receptor  $\gamma$  Activado do Proliferador dos Peroxisomas) (i.e., uma tiazolidinediona), Xelevia está indicado em associação com o agonista do PPAR $\gamma$  quando a dieta e o exercício associados ao agonista do PPAR $\gamma$  isoladamente não proporcionar um adequado controlo da glicemia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose de Xelevia é de 100 mg uma vez por dia. Deve manter-se a posologia da metformina ou do agonista do PPAR $\gamma$ , com a administração concomitante de sitagliptina.

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

Xelevia pode ser tomado com ou sem alimentos.

#### Doentes com insuficiência renal

Para doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina [ClCr]  $\geq$  50 ml/min), não é necessário qualquer ajuste posológico de Xelevia.

A experiência em estudos clínicos com Xelevia em doentes com insuficiência renal moderada ou grave é limitada. Consequentemente, a utilização de Xelevia não é recomendada nesta população de doentes (ver secção 5.2).

#### Doentes com insuficiência hepática

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Xelevia não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave.

### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste baseado na idade. São limitados os dados de segurança disponíveis em doentes com  $\geq 75$  anos de idade, devendo usar-se de precaução.

### População pediátrica

Xelevia não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

## **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.

### Hipoglicemia

Nos ensaios clínicos com Xelevia usado em monoterapia e com sitagliptina usada como parte de uma terapêutica de associação com metformina ou pioglitazona, as taxas de hipoglicemia notificadas com sitagliptina, foram semelhantes às taxas dos doentes a tomar placebo. A utilização de sitagliptina em associação com medicamentos que reconhecidamente provocam hipoglicemia, como as sulfonilureias ou a insulina não foi adequadamente estudada.

### Insuficiência renal

Uma vez que a experiência é limitada, os doentes com insuficiência renal moderada a grave não devem ser tratados com Xelevia (ver secção 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

### Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina

Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos co-administrados.

*Metformina:* A co-administração de doses múltiplas de 1000 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 co-administração 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  $C_{\text{máx}}$  da sitagliptina em, aproximadamente, 29 % e 68 %, respectivamente. Estas alterações na farmacocinética da sitagliptina não foram consideradas clinicamente significativas. A depuração renal da sitagliptina não foi alterada de forma significativa. Logo, não serão de esperar interações significativas com outros inibidores da glicoproteína-p.

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 depuração da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da sitagliptina em caso de insuficiência renal grave ou doença renal 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 insuficiência renal grave ou doença renal terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de insuficiência renal não foram avaliados num estudo clínico.

O estudos *in vitro* sobre o transporte demonstraram que a sitagliptina é um substrato para a glicoproteína-p e para o transportador aniônico orgânico (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*.

#### Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos

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 contraceptivos orais, evidenciando *in vivo* uma baixa propensão para causar interações com substratos do CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e transportador catiónico orgânico (OCT).

A sitagliptina teve um pequeno efeito nas concentrações plasmáticas de digoxina e pode ser um fraco inibidor da glicoproteína-p *in vivo*.

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 Xelevia durante 10 dias, a AUC plasmática da digoxina foi aumentada, em média, em cerca de 11 % e a  $C_{máx}$  plasmática, em média, em cerca de 18 %. Não é recomendado qualquer ajuste posológico da digoxina. No entanto, os doentes com risco de toxicidade por digoxina devem ser monitorizados quando sitagliptina e digoxina são administradas concomitantemente.

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Xelevia 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 usado durante a gravidez.

### Aleitamento

Não se sabe se a sitagliptina é excretada no leite humano. Os estudos em animais revelaram a excreção de sitagliptina no leite. Xelevia não deve ser usado durante o aleitamento.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, a conduzir ou a utilizar máquinas deve tomar-se em consideração que foram notificadas tonturas e sonolência.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

Em 9 ensaios clínicos de grandes dimensões com duração até 2 anos, mais de 2700 doentes receberam tratamento com Xelevia 100 mg por dia em monoterapia ou em associação com metformina, com uma sulfonilureia (com ou sem metformina) ou com um agonista do PPAR $\gamma$ . Nestes ensaios, a taxa de interrupção devido a incidentes adversos considerados como relacionados com o fármaco foi de 0,8 % com 100 mg por dia e de 1,5 % com outros tratamentos. Não foram notificadas mais reacções adversas (> 0,2 % e > 1 doente de diferença), consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina, do que em doentes tratados com a terapêutica de controlo.

### ASSOCIAÇÃO COM METFORMINA

Num estudo com duração de 24 semanas com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/metformina em comparação com o tratamento com placebo/metformina foi, respectivamente, de 9,3 % e 10,1 %. As reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina e que ocorreram em maior número (> 0,2 % e > 1 doente de diferença) do que nos doentes tratados com placebo são as seguintes:



As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); e muito raras ( $< 1/10.000$ ).

#### *Doenças do sistema nervoso*

Pouco frequentes: sonolência

#### *Doenças gastrointestinais*

Frequentes: náuseas

Pouco frequentes: dor no abdómen superior, diarreia

#### *Exames complementares de diagnóstico*

Pouco frequentes: redução da glicemia

Num estudo com duração de 1 ano com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/metformina em comparação com sulfonilureia/metformina foi, respectivamente, de 14,5 % e 30,3 %.

Em estudos combinados com duração até 1 ano que compararam sitagliptina/metformina com sulfonilureia/metformina, as reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco notificadas em doentes tratados com sitagliptina 100 mg e que ocorreram em maior número ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) do que nos doentes tratados com a sulfonilureia são as seguintes:

#### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Pouco frequentes: anorexia

#### *Exames complementares de diagnóstico*

Pouco frequentes: diminuição de peso

#### ASSOCIAÇÃO COM UM AGONISTA DO PPAR $\gamma$ (pioglitazona)

Num estudo de 24 semanas com a associação de sitagliptina 100 mg e pioglitazona, a incidência de reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com sitagliptina/pioglitazona em comparação com os doentes tratados com placebo/pioglitazona foi, respectivamente, de 9,1 % e 9,0 %. As reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco em doentes tratados com Xelevia e que ocorreram em maior número ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) do que nos doentes tratados com placebo são as seguintes:

#### *Doenças do metabolismo e da nutrição*

Frequentes: hipoglicemia

#### *Doenças gastrointestinais*

Frequentes: flatulência

#### *Perturbações gerais*

Frequentes: edema periférico

Adicionalmente, nos estudos de monoterapia com duração até 24 semanas, com sitagliptina 100 mg administrado isoladamente em comparação com placebo, as reacções adversas consideradas como relacionadas com o fármaco que foram mais relatadas ( $> 0,2$  % e  $> 1$  doente de diferença) em doentes tratados com sitagliptina do que nos doentes a receber placebo são cefaleias, hipoglicemia, obstipação e tonturas.

Para além dos incidentes adversos atrás descritos relacionados com o fármaco, foram notificados incidentes adversos independentemente da relação de causalidade com a medicação e que ocorreram em pelo menos 5 %, e mais frequentemente em doentes tratados com Xelevia, as quais incluíram infecção do tracto respiratório superior e nasofaringite. Os incidentes adversos adicionais notificados independentemente da relação de causalidade com a medicação, que ocorreram mais frequentemente

em doentes tratados com Xelevia (não chegaram aos 5 %, mas ocorreram com uma incidência > 0,5 % maior com Xelevia do que no grupo de controlo), incluíram osteoartrose e dor nas extremidades.

Ao longo dos estudos clínicos, foi observado um pequeno aumento do número dos glóbulos brancos (aproximadamente 200 células/microl de diferença no número de glóbulos brancos vs placebo; número de glóbulos brancos médio inicial, aproximadamente, 6600 células/microl) devido a um aumento dos neutrófilos. Isto observou-se na maioria dos estudos mas não em todos. Esta alteração dos parâmetros laboratoriais não é considerada relevante do ponto de vista clínico.

Não foram observadas alterações com significado clínico nos sinais vitais ou no ECG (incluindo no intervalo QTc) com o tratamento com Xelevia.

#### **4.9 Sobredosagem**

Durante os ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, doses únicas de sitagliptina até 800 mg foram, geralmente, bem toleradas. 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 seres humanos.

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

A sitagliptina é fracamente 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: Inibidor da DPP-4, código ATC: A10BH01.

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 fármaco pode ser mediado através do aumento dos níveis de hormonas incretinas activas. As hormonas incretinas, incluindo o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo insulínico 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 glucose no sangue 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 a adenosina monofosfato (AMP) cíclica. 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 glucose no sangue. Quando as concentrações de glucose no sangue são baixas, não se observam a estimulação da libertação de insulina nem a supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. O GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A actividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inactivos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas activas de GLP-1 e de GIP. Através do aumento dos níveis de incretina activa, 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<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9. A inibição da DPP-8 ou da DPP-9, mas não da DPP-4, está associada a toxicidade em modelos animais pré-clínicos e a alterações da função imunológica *in vitro*.

Realizaram-se dois estudos para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com Xelevia. O tratamento com 100 mg de sitagliptina proporcionou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,60 % e -0,79 % em comparação com o placebo, respectivamente, nos estudos de 18 e 24 semanas, com valores iniciais de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 % em ambos os estudos), da glucose plasmática em jejum (FPG) e da glucose pós-prandial de 2 horas (PPG), em comparação com o placebo. Os doentes com diagnóstico de diabetes estabelecido há menos tempo (<3 anos) ou com HbA<sub>1c</sub> inicial mais elevada, apresentaram reduções maiores da HbA<sub>1c</sub>. A melhoria na HbA<sub>1c</sub> não foi afectada pelo sexo, idade, raça, índice de massa corporal inicial (BMI), presença de síndrome metabólica ou por um índice padrão de resistência à insulina (HOMA-IR). Em ambos os estudos, a sitagliptina proporcionou, em comparação com o placebo, uma redução significativa da FPG (-1,07 mmol/l no estudo de 18 semanas e -0,88 mmol/l no estudo de 24 semanas) às 3 semanas, a primeira determinação da FPG. O tratamento com Xelevia 100 mg por dia em doentes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente os marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), o rácio entre pró-insulina 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 Xelevia 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.

Num estudo realizado em doentes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal crónica (depuração da creatinina < 50 ml/min), a segurança e tolerabilidade de doses reduzidas de sitagliptina foram investigadas e, em geral, semelhantes às do placebo. Além disso, as reduções da HbA<sub>1c</sub> e da FPG com sitagliptina, em comparação com o placebo, foram, de modo geral, semelhantes às observadas noutros estudos de monoterapia em doentes com função renal normal (ver secção 5.2). O número de doentes com insuficiência renal moderada a grave foi muito baixo para confirmar a utilização segura da sitagliptina neste tipo de doentes.

Foram realizados estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança de Xelevia em associação com metformina. Num estudo de 24 semanas controlado com placebo, com sitagliptina 100 mg em associação com metformina, sitagliptina proporcionou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,65 % em comparação com o placebo, com valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 %), da FPG e da PPG. Num estudo de 24 semanas controlado com placebo, com sitagliptina em associação com pioglitazona (175 doentes receberam sitagliptina, 178 doentes receberam placebo), a sitagliptina proporcionou melhorias significativas na HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,7 % em comparação com o placebo, com valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 8 %) e na FPG.

Em estudos até 24 semanas de duração que compararam sitagliptina 100 mg ao placebo, isoladamente ou em associação com metformina ou com um PPARγ, foi notificada hipoglicemia em 1,2 % dos doentes tratados com sitagliptina e em 0,9 % dos doentes tratados com placebo.

Num estudo que comparou a eficácia e segurança da adição de Xelevia 100 mg 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<sub>1c</sub> (alteração média de -0,67 % em relação a valores iniciais na 52ª semana, com valores iniciais de HbA<sub>1c</sub>, aproximadamente, de 7,5 % em ambos os grupos). 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. Neste estudo, o rácio entre pró-insulina 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 %). 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).

## 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  $T_{m\acute{a}x}$ ) a ocorrerem entre 1 a 4 horas após a administração, a AUC plasmática média da sitagliptina foi de 8,52  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ , a  $C_{m\acute{a}x}$  foi de 950 nM. A biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é, aproximadamente, 87 %. Uma vez que a co-administração de uma refeição rica em gorduras com sitagliptina não teve qualquer efeito na farmacocinética, a sitagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou proporcionalmente à dose. Não foi estabelecida proporcionalidade com a dose para a  $C_{m\acute{a}x}$  e para a  $C_{24h}$  ( $C_{m\acute{a}x}$  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 fracção de sitagliptina que se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas é baixa (38 %).

### Metabolismo

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 [ $^{14}\text{C}$ ], aproximadamente 16 % da radioactividade foi excretada como metabolitos de sitagliptina. Seis metabolitos foram detectados em níveis residuais e não se prevê que contribuam para a actividade inibidora plasmática do DPP-4 pela sitagliptina. Os estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina foi o CYP4A4, com contribuição do CYP2C8.

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

### Eliminação

Após a administração oral de uma dose de sitagliptina [ $^{14}\text{C}$ ] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 100 % da radioactividade administrada foi eliminada nas fezes (13 %) ou na urina (87 %) no prazo de uma semana após a administração. A semi-vida 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 depuração renal foi, aproximadamente, 350 ml/min.

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular activa. 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 da 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 depuração 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 ( $\text{IC}_{50}=160 \mu\text{M}$ ) ou pela glicoproteína-p (até 250  $\mu\text{M}$ ) 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.

#### *Insuficiência 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 insuficiência renal crónica, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. O estudo incluiu doentes com insuficiência renal classificados de acordo com a depuração da creatinina, em ligeira (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) e grave (< 30 ml/min), assim como indivíduos com doença renal terminal submetidos a hemodiálise.

Os doentes com insuficiência renal ligeira não apresentaram um aumento clinicamente significativo da concentração plasmática de sitagliptina, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. Em doentes com insuficiência renal moderada foi observado um aumento aproximadamente para o dobro da AUC plasmática da sitagliptina, e em doentes com insuficiência renal grave e doença renal 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 fracamente removida por hemodiálise (13,5 % durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração). A utilização de Xelevia não é recomendada em doentes com insuficiência renal moderada ou grave, incluindo aqueles com doença renal terminal, uma vez que a experiência nestes doentes é muito limitada (ver secção 4.2).

#### *Insuficiência hepática*

Não é necessário qualquer ajuste posológico de Xelevia em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (pontuação  $\leq 9$  na escala de Child-Pugh). Não existe experiência clínica em doentes com insuficiência hepática grave (pontuação  $> 9$  na escala de Child-Pugh). Contudo, dado que a sitagliptina é principalmente eliminada por via renal, não se prevê que a insuficiência hepática grave afecte a farmacocinética da sitagliptina.

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico 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 posológico em função do sexo, raça ou BMI. 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, actividade 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. 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 esteario

#### Revestimento do comprimido:

álcool polivinílico  
macrogol 3350  
talco (E553b)  
dióxido de titânio (E171)  
óxido de ferro vermelho (E172)  
óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.3 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, 56, 84 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**

Os produtos não utilizados ou os 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**

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

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

**ANEXO II**

- A. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL  
PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**



## **A TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme SpA  
Via Emilia 21  
IT-27100 Pavia  
Itália

## **B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

### **Sistema de Farmacovigilância**

O Titular da AIM tem de garantir que o sistema de farmacovigilância está instalado e a funcionar antes do medicamento ser colocado no mercado e durante o tempo que o medicamento comercializado continuar a ser utilizado

### **Plano de gestão de risco**

O Titular da AIM compromete-se a realizar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais que estão discriminadas no Plano de Farmacovigilância.

Deve ser entregue um Plano de Gestão de Risco actualizado de acordo com as normas orientadoras do CHMP sobre Sistemas de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior para Xelevia 25 mg comprimidos revestidos por película**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xelevia 25 mg comprimidos revestidos por película  
Sitagliptina

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(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  
56 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película  
50 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

--

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**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/0/00/000/000 14 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 28 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 56 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 84 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 98 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 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**

**Blister para Xelevia 25 mg comprimidos revestidos por película**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xelevia 25 mg comprimidos  
Sitagliptina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior para Xelevia 50 mg comprimidos revestidos por película**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xelevia 50 mg comprimidos revestidos por película  
Sitagliptina

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(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  
56 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película  
50 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

--

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**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/0/00/000/000 14 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 28 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 56 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 84 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 98 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 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**

**Blister para Xelevia 50 mg comprimidos revestidos por película**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xelevia 50 mg comprimidos  
Sitagliptina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior para Xelevia 100 mg comprimidos revestidos por película**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xelevia 100 mg comprimidos revestidos por película  
Sitagliptina

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(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  
56 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película  
98 comprimidos revestidos por película  
50 x 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

--

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**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/0/00/000/000 14 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 28 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 56 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 84 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 98 comprimidos revestidos por película  
EU/0/00/000/000 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**

**Blister para Xelevia 100 mg comprimidos revestidos por película**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xelevia 100 mg comprimidos  
Sitagliptina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **Xelevia 25 mg comprimidos revestidos por película Sitagliptina**

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Xelevia e para que é utilizado
2. Antes de tomar Xelevia
3. Como tomar Xelevia
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xelevia
6. Outras informações

## **1. O QUE É XELEVIA E PARA QUE É UTILIZADO**

Xelevia é um membro de uma classe de medicamentos denominados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4) tomados por via oral que baixa os níveis de açúcar no sangue em doentes com diabetes mellitus tipo 2. A diabetes Tipo 2 é também chamada diabetes mellitus não insulino-dependente, ou DMNID.

Xelevia ajuda a aumentar os níveis de insulina após uma refeição e diminui a quantidade de açúcar produzida pelo organismo. É pouco provável que cause níveis baixos de açúcar no sangue porque não actua quando o nível de açúcar no sangue é baixo.

O seu médico receitou Xelevia para ajudar a baixar o seu açúcar no sangue, que é muito alto devido à diabetes tipo 2. Xelevia é usado em associação com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue, que já estará a tomar para a diabetes, e em conjunto com um plano alimentar e de exercício físico. O seu médico receitou-lhe Xelevia como uma medicação adicional que ajuda a controlar o açúcar no sangue.

#### **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. ANTES DE TOMAR XELEVIA**

#### **Não tome Xelevia**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à sitagliptina ou a qualquer outro componente de Xelevia.

#### **Tome especial cuidado com Xelevia**

Diga ao seu médico se tem ou já teve:

- diabetes tipo 1
- cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue, rápida perda de peso, náuseas ou vômitos)

- quaisquer problemas de rins, ou quaisquer problemas médicos actuais ou passados. Se tem problemas de rins, Xelevia pode não ser o medicamento certo para si.

#### **Tomar Xelevia com outros medicamentos**

Xelevia pode ser tomado com a maior parte dos medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e suplementos à base de plantas.

#### **Tomar Xelevia com alimentos e bebidas**

Pode tomar Xelevia com ou sem alimentos e bebidas.

#### **Gravidez e aleitamento**

Mulheres grávidas ou a planear engravidar devem consultar o seu médico antes de tomarem Xelevia. Não deve usar Xelevia durante a gravidez.

Não se sabe se Xelevia passa para o leite materno. Não deve usar Xelevia se estiver a amamentar ou planear amamentar.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se espera que Xelevia interfira com a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, quando conduzir e utilizar máquinas, deve tomar-se em consideração que foram comunicadas tonturas e sonolência.

### **3. COMO TOMAR XELEVIA**

Tomar Xelevia sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é:

- um comprimido revestido por película de 100 mg
- uma vez por dia
- por via oral

O seu médico receitar-lhe-á Xelevia com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue.

Continue a tomar Xelevia durante o tempo indicado pelo seu médico, para que possa continuar a ajudar a controlar o seu 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 que inicie um programa de exercício físico e perda de peso recomendado pelo seu médico enquanto tomar Xelevia.

#### **Se tomar mais Xelevia do que deveria**

Se tomar mais Xelevia 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 de Xelevia.

### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, Xelevia pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (ocorrem em menos de 1 de cada 10 doentes mas em mais de 1 de cada 100 doentes)

Efeitos secundários pouco frequentes (ocorrem em menos de 1 de cada 100 doentes mas em mais de 1 de cada 1000 doentes)

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia e metformina:

Frequentes: náuseas

Pouco frequentes: perda de peso, perda de apetite, dor abdominal, diarreia, açúcar baixo no sangue, sonolência.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia e pioglitazona:

Frequentes: açúcar baixo no sangue e gases intestinais (flatulência). Além disso, alguns doentes comunicaram inchaço nos pés enquanto tomavam Xelevia e pioglitazona. Estes efeitos secundários podem ser observados com sitagliptina em associação com qualquer glitazona (ex. rosiglitazona).

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia isoladamente:

Frequentes: açúcar baixo no sangue, dor de cabeça

Pouco frequentes: tonturas, prisão de ventre

Além disso, alguns doentes comunicaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia:

Frequentes: infecção das vias respiratórias superiores, irritação ou corrimento nasal e garganta irritada, osteoartrose, dor nos braços e pernas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR XELEVIA**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Xelevia**

- A substância activa é a sitagliptina. Cada comprimido revestido por película contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 25 mg de sitagliptina
- Os outros componentes são: celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b) e fumarato sódico de esteario. 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 aspecto 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, 56, 84 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 e Fabricante**

#### **O Titular da Autorização de Introdução no**

#### **Mercado é:**

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

#### **O Fabricante é:**

Merck Sharp & Dohme (Itália) S.p.A  
Via Emilia, 21  
27100 – Pavia  
Itália

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

#### **Belgique/België/Belgien**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Succursale belge/Belgisch bijhuis  
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11  
MSDBelgium\_info@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Succursale belge  
Tél: +32 (0) 2 373 42 11  
MSDBelgium\_info@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3740  
info-msdbg@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Magyarország Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.  
Tel.: +420 233 010 111  
msd\_cr@merck.com

#### **Malta**

A.M.Mangion Ltd.  
Tel: +356 2540 2600  
medinfo\_mt@merck.com

#### **Danmark**

Merck Sharp & Dohme  
Tlf: +45 43 28 77 66  
januvia@msd.dk

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: +31 (0) 23 5153153  
msdbvnl@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: +49 (0) 89 4561 2612  
Infocenter@msd.de

#### **Norge**

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

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 613 9750  
msdeesti@merck.com

#### **Österreich**

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

#### **Ελλάδα**

BIANEΞ A.E  
Τηλ: +3 0210 80091 11

#### **Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00

Mailbox@vianex.gr.

msdpolska@merck.com

### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
Xelevia@msd.es

### **Portugal**

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

### **France**

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret  
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00  
contact@msd-france.com

### **România**

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

### **Ireland**

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998771  
medinfo\_ireland@merck.com

### **Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

### **Ísland**

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.  
Sími: +354 520 8600  
ISmail@merck.com

### **Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.  
Tel.: +421 2 58282010  
msd\_sk@merck.com

### **Italia**

Istituto Gentili S.p.A.  
Tel: +39 050 926111  
doccen@merck.com

### **Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

### **Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited.  
Τηλ: +357 22866700  
info\_cyprus@merck.com

### **Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 8 626 1400  
medicinskinfo@merck.com

### **Latvija**

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”.  
Tel: +371 7364 224  
msd\_lv@merck.com.

### **United Kingdom**

Merck Sharp and Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medinfo\_uk@merck.com

### **Lietuva**

UAB “Merck Sharp & Dohme”  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

## **FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR**

### **Xelevia 50 mg comprimidos revestidos por película Sitagliptina**

**Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**Neste folheto:**

1. O que é Xelevia e para que é utilizado
2. Antes de tomar Xelevia
3. Como tomar Xelevia
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xelevia
6. Outras informações

## **1. O QUE É XELEVIA E PARA QUE É UTILIZADO**

Xelevia é um membro de uma classe de medicamentos denominados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4) tomados por via oral que baixa os níveis de açúcar no sangue em doentes com diabetes mellitus tipo 2. A diabetes Tipo 2 é também chamada diabetes mellitus não insulino-dependente, ou DMNID.

Xelevia ajuda a aumentar os níveis de insulina após uma refeição e diminuir a quantidade de açúcar produzida pelo organismo. É pouco provável que cause níveis baixos de açúcar no sangue porque não actua quando o nível de açúcar no sangue é baixo.

O seu médico receitou Xelevia para ajudar a baixar o seu açúcar no sangue, que é muito alto devido à diabetes tipo 2. Xelevia é usado em associação com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue, que já estará a tomar para a diabetes, e em conjunto com um plano alimentar e de exercício físico. O seu médico receitou-lhe Xelevia como uma medicação adicional que ajuda a controlar o açúcar no sangue.

### **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. ANTES DE TOMAR XELEVIA**

### **Não tome Xelevia**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à sitagliptina ou a qualquer outro componente de Xelevia.

### **Tome especial cuidado com Xelevia**

Diga ao seu médico se tem ou já teve:

- diabetes tipo 1
- cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue, rápida perda de peso, náuseas ou vômitos)
- quaisquer problemas de rins, ou quaisquer problemas médicos actuais ou passados. Se tem problemas de rins, Xelevia pode não ser o medicamento certo para si.

### **Tomar Xelevia com outros medicamentos**

Xelevia pode ser tomado com a maior parte dos medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e suplementos à base de plantas.

### **Tomar Xelevia com alimentos e bebidas**

Pode tomar Xelevia com ou sem alimentos e bebidas.

### **Gravidez e aleitamento**

Mulheres grávidas ou a planear engravidar devem consultar o seu médico antes de tomarem Xelevia. Não deve usar Xelevia durante a gravidez.

Não se sabe se Xelevia passa para o leite materno. Não deve usar Xelevia se estiver a amamentar ou planear amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se espera que Xelevia interfira com a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, quando conduzir e utilizar máquinas, deve tomar-se em consideração que foram comunicadas tonturas e sonolência.

## **3. COMO TOMAR XELEVIA**

Tomar Xelevia sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é:

- um comprimido revestido por película de 100 mg
- uma vez por dia
- por via oral

O seu médico receitar-lhe-á Xelevia com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue.

Continue a tomar Xelevia durante o tempo indicado pelo seu médico, para que possa continuar a ajudar a controlar o seu 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 que inicie um programa de exercício físico e perda de peso recomendado pelo seu médico enquanto tomar Xelevia.

### **Se tomar mais Xelevia do que deveria**

Se tomar mais Xelevia 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 de Xelevia.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, Xelevia pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (ocorrem em menos de 1 de cada 10 doentes mas em mais de 1 de cada 100 doentes)

Efeitos secundários pouco frequentes (ocorrem em menos de 1 de cada 100 doentes mas em mais de 1 de cada 1000 doentes)

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia e metformina:

Frequentes: náuseas

Pouco frequentes: perda de peso, perda de apetite, dor abdominal, diarreia, açúcar baixo no sangue, sonolência.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia e pioglitazona:

Frequentes: açúcar baixo no sangue e gases intestinais (flatulência). Além disso, alguns doentes comunicaram inchaço nos pés enquanto tomavam Xelevia e pioglitazona. Estes efeitos secundários podem ser observados com sitagliptina em associação com qualquer glitazona (ex. rosiglitazona).

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia isoladamente:

Frequentes: açúcar baixo no sangue, dor de cabeça

Pouco frequentes: tonturas, prisão de ventre

Além disso, alguns doentes comunicaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia:

Frequentes: infecção das vias respiratórias superiores, irritação ou corrimento nasal e garganta irritada, osteoartrose, dor nos braços e pernas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR XELEVIA**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Xelevia**

- A substância activa é a sitagliptina. Cada comprimido revestido por película contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 50 mg de sitagliptina
- Os outros componentes são: celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b) e fumarato sódico de esteario. 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 aspecto 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, 56, 84 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 e Fabricante

### O Titular da Autorização de Introdução no Mercado é:

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

### O Fabricante é:

Merck Sharp & Dohme (Itália) S.p.A  
Via Emilia, 21  
27100 – Pavia  
Itália

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

### **Belgique/België/Belgien**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Succursale belge/Belgisch bijhuis  
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11  
MSDBelgium\_info@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Succursale belge  
Tél: +32 (0) 2 373 42 11  
MSDBelgium\_info@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3740  
info-msdbg@merck.com

### **Magyarország**

MSD Magyarország Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.  
Tel.: +420 233 010 111  
msd\_cr@merck.com

### **Malta**

A.M.Mangion Ltd.  
Tel: +356 2540 2600  
medinfo\_mt@merck.com

### **Danmark**

Merck Sharp & Dohme  
Tlf: +45 43 28 77 66  
januvia@msd.dk

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: +31 (0) 23 5153153  
msdbvnl@merck.com

### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: +49 (0) 89 4561 2612  
Infocenter@msd.de

### **Norge**

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

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 613 9750  
msdeesti@merck.com

### **Österreich**

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

### **Ελλάδα**

BIANEE A.E  
Τηλ: +3 0210 80091 11  
Mailbox@vianex.gr.

### **Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
Xelevia@msd.es

**France**

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret  
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00  
contact@msd-france.com

**Ireland**

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998771  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.  
Sími: +354 520 8600  
ISmail@merck.com

**Italia**

Istituto Gentili S.p.A.  
Tel: +39 050 926111  
doccen@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited.  
Τηλ: +357 22866700  
info\_cyprus@merck.com

**Latvija**

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”.  
Tel: +371 7364 224  
msd\_lv@merck.com.

**Lietuva**

UAB “Merck Sharp & Dohme”  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**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 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.  
Tel.: +421 2 58282010  
msd\_sk@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 8 626 1400  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp and Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medinfo\_uk@merck.com

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

**FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR****Xelevia 100 mg comprimidos revestidos por película  
Sitagliptina****Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**Neste folheto:**

1. O que é Xelevia e para que é utilizado
2. Antes de tomar Xelevia
3. Como tomar Xelevia
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xelevia
6. Outras informações

## **1. O QUE É XELEVIA E PARA QUE É UTILIZADO**

Xelevia é um membro de uma classe de medicamentos denominados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4) tomados por via oral que baixa os níveis de açúcar no sangue em doentes com diabetes mellitus tipo 2. A diabetes Tipo 2 é também chamada diabetes mellitus não insulino-dependente, ou DMNID.

Xelevia ajuda a aumentar os níveis de insulina após uma refeição e diminui a quantidade de açúcar produzida pelo organismo. É pouco provável que cause níveis baixos de açúcar no sangue porque não actua quando o nível de açúcar no sangue é baixo.

O seu médico receitou Xelevia para ajudar a baixar o seu açúcar no sangue, que é muito alto devido à diabetes tipo 2. Xelevia é usado em associação com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue, que já estará a tomar para a diabetes, e em conjunto com um plano alimentar e de exercício físico. O seu médico receitou-lhe Xelevia como uma medicação adicional que ajuda a controlar o açúcar no sangue.

### **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. ANTES DE TOMAR XELEVIA**

### **Não tome Xelevia**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à sitagliptina ou a qualquer outro componente de Xelevia.

### **Tome especial cuidado com Xelevia**

Diga ao seu médico se tem ou já teve:

- 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, ou quaisquer problemas médicos actuais ou passados. Se tem problemas de rins, Xelevia pode não ser o medicamento certo para si.

### **Tomar Xelevia com outros medicamentos**

Xelevia pode ser tomado com a maior parte dos medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e suplementos à base de plantas.

### **Tomar Xelevia com alimentos e bebidas**

Pode tomar Xelevia com ou sem alimentos e bebidas.



### **Gravidez e aleitamento**

Mulheres grávidas ou a planear engravidar devem consultar o seu médico antes de tomarem Xelevia. Não deve usar Xelevia durante a gravidez.

Não se sabe se Xelevia passa para o leite materno. Não deve usar Xelevia se estiver a amamentar ou planear amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se espera que Xelevia interfira com a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, quando conduzir e utilizar máquinas, deve tomar-se em consideração que foram comunicadas tonturas e sonolência.

## **3. COMO TOMAR XELEVIA**

Tomar Xelevia sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é:

- um comprimido revestido por película de 100 mg
- uma vez por dia
- por via oral

O seu médico receitar-lhe-á Xelevia com outros medicamentos que baixam o açúcar no sangue.

Continue a tomar Xelevia durante o tempo indicado pelo seu médico, para que possa continuar a ajudar a controlar o seu 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 que inicie um programa de exercício físico e perda de peso recomendado pelo seu médico enquanto tomar Xelevia.

### **Se tomar mais Xelevia do que deveria**

Se tomar mais Xelevia 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 de Xelevia.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, Xelevia pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (ocorrem em menos de 1 de cada 10 doentes mas em mais de 1 de cada 100 doentes)

Efeitos secundários pouco frequentes (ocorrem em menos de 1 de cada 100 doentes mas em mais de 1 de cada 1000 doentes)

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia e metformina:

Frequentes: náuseas

Pouco frequentes: perda de peso, perda de apetite, dor abdominal, diarreia, açúcar baixo no sangue, sonolência.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia e pioglitazona:

Frequentes: açúcar baixo no sangue e gases intestinais (flatulência). Além disso, alguns doentes comunicaram inchaço nos pés enquanto tomavam Xelevia e pioglitazona. Estes efeitos secundários podem ser observados com sitagliptina em associação com qualquer glitazona (ex. rosiglitazona).

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia isoladamente:

Frequentes: açúcar baixo no sangue, dor de cabeça

Pouco frequentes: tonturas, prisão de ventre

Além disso, alguns doentes comunicaram os seguintes efeitos secundários enquanto tomavam Xelevia:  
Frequentes: infecção das vias respiratórias superiores, irritação ou corrimento nasal e garganta irritada, osteoartrose, dor nos braços e pernas.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR XELEVIA**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de Xelevia**

- A substância activa é a sitagliptina. Cada comprimido revestido por película contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina
- Os outros componentes são: celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b) e fumarato sódico de esteario. 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 aspecto 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, 56, 84 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 e Fabricante**

### **O Titular da Autorização de Introdução no Mercado é:**

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

### **O Fabricante é:**

Merck Sharp & Dohme (Itália) S.p.A  
Via Emilia, 21  
27100 – Pavia  
Itália

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

### **Belgique/België/Belgien**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Succursale belge/Belgisch bijhuis  
Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11  
MSDBelgium\_info@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Succursale belge  
Tél: +32 (0) 2 373 42 11  
MSDBelgium\_info@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3740  
info-msdbg@merck.com

### **Magyarország**

MSD Magyarország Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc.  
Tel.: +420 233 010 111  
msd\_cr@merck.com

### **Malta**

A.M.Mangion Ltd.  
Tel: +356 2540 2600  
medinfo\_mt@merck.com

### **Danmark**

Merck Sharp & Dohme  
Tlf: +45 43 28 77 66  
januvia@msd.dk

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: +31 (0) 23 5153153  
msdbvnl@merck.com

### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: +49 (0) 89 4561 2612  
Infocenter@msd.de

### **Norge**

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

### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 613 9750  
msdeesti@merck.com

### **Österreich**

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

### **Ελλάδα**

BIANEE A.E  
Τηλ: +3 0210 80091 11  
Mailbox@vianex.gr.

### **Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
Xelevia@msd.es

**France**

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret  
Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00  
contact@msd-france.com

**Ireland**

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998771  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Merck Sharp & Dohme Ísland ehf.  
Sími: +354 520 8600  
ISmail@merck.com

**Italia**

Istituto Gentili S.p.A.  
Tel: +39 050 926111  
doccen@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme (Middle East) Limited.  
Τηλ: +357 22866700  
info\_cyprus@merck.com

**Latvija**

SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”.  
Tel: +371 7364 224  
msd\_lv@merck.com.

**Lietuva**

UAB “Merck Sharp & Dohme”  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**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 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc.  
Tel.: +421 2 58282010  
msd\_sk@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 8 626 1400  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp and Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medinfo\_uk@merck.com

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.