

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ristaben 25 mg comprimidos revestidos por película  
Ristaben 50 mg comprimidos revestidos por película  
Ristaben 100 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ristaben 25 mg comprimidos revestidos por película

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

Ristaben 50 mg comprimidos revestidos por película

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

Ristaben 100 mg comprimidos revestidos por película

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).

Ristaben 25 mg comprimidos revestidos por película

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

Ristaben 50 mg comprimidos revestidos por película

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

Ristaben 100 mg comprimidos revestidos por película

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

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

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

Em monoterapia:

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

Em terapêutica oral dupla em associação com:

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

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

Em terapêutica oral tripla em associação com:

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

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

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

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

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

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

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

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

Para doentes com compromisso renal ligeiro (Taxa de Filtração Glomerular [TFG]  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose.

Para doentes com compromisso renal moderado (TFG  $\geq 45$  a  $< 60$  ml/min), não é necessário qualquer ajuste da dose.

Para doentes com compromisso renal moderado (TFG  $\geq 30$  a  $< 45$  ml/min), a dose de Ristaben é 50 mg uma vez por dia.

Para doentes com compromisso renal grave (TFG  $\geq 15$  a  $< 30$  ml/min) ou com doença renal de fase terminal (TFG  $< 15$  ml/min), incluindo os doentes a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal, a dose de Ristaben é de 25 mg uma vez por dia. O tratamento pode ser administrado independentemente do momento da diálise.

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

#### *Compromisso hepático*

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

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

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste da dose baseado na idade.

#### *População pediátrica*

A sitagliptina não deve ser usada em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade devido a eficácia insuficiente. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2. A sitagliptina não foi estudada em doentes pediátricos com menos de 10 anos de idade.

#### Modo de administração

Ristaben pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Geral

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

#### Pancreatite aguda

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

#### Hipoglicemia quando usado em associação com outros medicamentos anti-hiperglicémicos

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

#### Compromisso renal

A sitagliptina é excretada por via renal. Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com TFG < 45 ml/min, assim como em doentes com doença renal de fase terminal a necessitar de hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

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

### Reações de hipersensibilidade

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

### Penfigóide bolhoso

Tem havido notificações de penfigóide bolhoso em doentes a tomar inibidores da DPP-4 incluindo sitagliptina. Se se suspeitar de penfigóide bolhoso, o Ristaben deve ser descontinuado.

### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

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

### Efeitos de outros medicamentos na sitagliptina

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

Estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo limitado metabolismo da sitagliptina é o CYP3A4, com contribuição do CYP2C8. Em doentes com função renal normal, o metabolismo, incluindo pelo CYP3A4, desempenha apenas um pequeno papel na clearance da sitagliptina. O metabolismo pode desempenhar uma função mais significativa na eliminação da sitagliptina em caso de compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Por esta razão, é possível que os inibidores potentes do CYP3A4 (i.e., cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) possam alterar a farmacocinética da sitagliptina em doentes com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal. Os efeitos dos inibidores potentes do CYP3A4 em caso de compromisso renal não foram avaliados num estudo clínico.

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

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

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

### Efeitos da sitagliptina noutros medicamentos

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

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

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

##### Amamentação

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

##### Fertilidade

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

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

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

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

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

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

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são indicadas a seguir (Tabela 1) por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

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

| Reação adversa  | Frequência da reação adversa |
|---|------------------------------|
| <b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>                               |                              |
| trombocitopenia   | Rara                         |
| <b>Doenças do sistema imunitário</b>  |                              |
| reações de hipersensibilidade incluindo respostas anafiláticas <sup>*,†</sup> | Frequência desconhecida      |

| <b>Reação adversa</b>  | <b>Frequência da reação adversa</b> |
|--|-------------------------------------|
|  |                                     |
| <b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>  |                                     |
| hipoglicemia <sup>†</sup>  | Frequente                           |
|  |                                     |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>  |                                     |
| cefaleias  | Frequente                           |
| tonturas   | Pouco frequente                     |
|  |                                     |
| <b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>                              |                                     |
| doença pulmonar intersticial*  | Frequência desconhecida             |
|  |                                     |
| <b>Doenças gastrointestinais</b>   |                                     |
| obstipação   | Pouco frequente                     |
| vômitos*   | Frequência desconhecida             |
| pancreatite aguda <sup>*,†,‡</sup>   | Frequência desconhecida             |
| pancreatite necrosante e hemorrágica fatal e não-fatal <sup>*,†</sup>                | Frequência desconhecida             |
|  |                                     |
| <b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>                                    |                                     |
| prurido*   | Pouco frequente                     |
| angiedema <sup>*,†</sup>   | Frequência desconhecida             |
| erupção cutânea <sup>*,†</sup>   | Frequência desconhecida             |
| urticária <sup>*,†</sup>   | Frequência desconhecida             |
| vasculite cutânea <sup>*,†</sup>   | Frequência desconhecida             |
| situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson <sup>*,†</sup> | Frequência desconhecida             |
| penfigóide bolhoso*  | Frequência desconhecida             |
|  |                                     |
| <b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>                         |                                     |
| artralgia*   | Frequência desconhecida             |
| mialgia*   | Frequência desconhecida             |
| dorsalgia*   | Frequência desconhecida             |
| artropatia*  | Frequência desconhecida             |
|  |                                     |
| <b>Doenças renais e urinárias</b>  |                                     |
| função renal insuficiente*   | Frequência desconhecida             |
| insuficiência renal aguda*   | Frequência desconhecida             |

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

<sup>†</sup> Ver secção 4.4.

<sup>‡</sup> Ver em baixo *Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS*.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

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

Algumas reações adversas foram observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos com sitagliptina em monoterapia. Estes incluíram hipoglicemia (muito frequente com a associação de sulfonilureia e

metformina), gripe (frequente com insulina (com ou sem metformina)), náuseas e vômitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de sulfonilureia e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina) e boca seca (pouco frequente com insulina (com ou sem metformina)).

#### População pediátrica

O perfil das reações adversas nos ensaios clínicos com sitagliptina em doentes pediátricos com diabetes mellitus tipo 2 e com idade dos 10 aos 17 anos, foi comparável ao observado em adultos.

#### *Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS*

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

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

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

## **4.9 Sobredosagem**

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

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

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

#### Mecanismo de ação

Ristaben é um membro de uma classe de fármacos anti-hiperglicémicos orais denominados inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). A melhoria do controlo da glicemia observado com este medicamento pode ser mediada através do aumento dos níveis de hormonas incretinas ativas. As hormonas incretinas, incluindo o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo 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 glicemia são normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e libertação de insulina a partir células beta do pâncreas por mecanismos de sinalização intracelular que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com GLP-1 ou com inibidores do DPP-4 em modelos animais de diabetes tipo 2 demonstrou melhorar a capacidade de resposta das células beta à glucose e estimular a biossíntese e libertação de insulina. Com níveis de insulina mais elevados, aumenta a utilização de glucose pelos tecidos. Além disso, o GLP-1 diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa do pâncreas. Concentrações mais reduzidas de glucagon, em conjunto com níveis mais elevados de insulina, levam à diminuição da produção de glucose hepática, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicemia. Os efeitos do GLP-1 e do GIP são dependentes da glucose pelo que, quando as concentrações de glicemia são baixas, não se observam estimulação da libertação de insulina nem supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. Tanto em relação ao GLP-1 como ao GIP, a estimulação da libertação de insulina aumenta quando os níveis de glucose se elevam acima das concentrações normais. Além disso, o GLP-1 não compromete a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente as hormonas incretinas para produzir produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise das hormonas incretinas pelo DPP-4, aumentando assim as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e de GIP. Através do aumento dos níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a libertação de insulina e diminui os níveis de glucagon de modo dependente da glucose. Nos doentes com diabetes tipo 2 com hiperglicemia, estas alterações nos níveis de insulina e de glucagon levam a uma diminuição da hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) e diminuem as concentrações de glucose em jejum e pós-prandial. O mecanismo dependente da glucose da sitagliptina difere do mecanismo das sulfonilureias, que aumentam a secreção da insulina mesmo quando os níveis de glucose são baixos, podendo provocar hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 e em indivíduos saudáveis. A sitagliptina é um inibidor potente e altamente específico da enzima DPP-4 e não inibe as enzimas aparentadas, DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

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

#### Eficácia e segurança clínicas

No global, a sitagliptina melhorou o controlo da glicemia quando administrada em monoterapia ou num tratamento de associação em doentes adultos com diabetes tipo 2 (ver Tabela 2).

Realizaram-se dois estudos para avaliar a eficácia e segurança da monoterapia com sitagliptina. O tratamento com 100 mg de sitagliptina uma vez por dia em monoterapia proporcionou melhorias significativas nos níveis da HbA<sub>1c</sub>, da glucose plasmática em jejum (GPJ) e da glucose pós-prandial às 2 horas (PPG 2 horas), em comparação com o placebo nos dois estudos, respetivamente com a duração de 18 e 24 semanas. Foi observada uma melhoria dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo o HOMA-β (Avaliação do modelo homeostático-β), o rácio entre proinsulina e insulina

e as determinações da capacidade de resposta das células beta através do "teste de tolerância após refeições padrão frequentes". A incidência observada de hipoglicemia em doentes tratados com sitagliptina foi semelhante à do placebo. O peso corporal não aumentou em relação ao valor inicial com a terapêutica com sitagliptina em qualquer um dos estudos, em comparação com uma pequena redução registada em doentes aos quais foi administrado placebo.

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

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

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

Um estudo, controlado com placebo, com a duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina (100 mg uma vez por dia) adicionada à insulina (numa dose estável durante pelo menos 10 semanas) com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg). Em doentes a utilizar insulina pré-misturada a dose média diária foi de 70,9 U/dia. Em doentes a usar insulina não pré-misturada (de ação intermédia ou lenta), a dose média diária foi de 44,3 U/dia. A adição de sitagliptina à insulina resultou em melhorias significativas nos parâmetros glicémicos. Não houve alteração significativa no peso corporal em ambos os grupos em relação aos valores iniciais.

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

**Tabela 2: resultados da HbA<sub>1c</sub> nos estudos controlados com placebo em monoterapia e com terapêutica combinada\***

| Estudo  | Valor Basal Médio da HbA <sub>1c</sub> (%) | Varição Média em relação aos valores basais da HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> | Varição Média corrigida com Placebo da HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>†</sup> (IC 95%) |
|---|--|---|--|
| <b>Estudos em monoterapia</b>                             |  |   |  |
| Sitagliptina 100 mg uma vez por dia <sup>§</sup> (N= 193) | 8,0  | -0,5  | -0,6 <sup>‡</sup> (-0,8; -0,4)   |

| <b>Estudo</b>  | <b>Valor Basal Médio da HbA<sub>1c</sub> (%)</b> | <b>Variação Média em relação aos valores basais da HbA<sub>1c</sub> (%)<sup>†</sup></b> | <b>Variação Média corrigida com Placebo da HbA<sub>1c</sub> (%)<sup>†</sup> (IC 95%)</b> |
|--|--|---|--|
| Sitagliptina 100 mg uma vez por dia <sup>  </sup><br>(N= 229)  | 8,0  | -0,6  | -0,8 <sup>‡</sup><br>(-1,0; -0,6)  |
| <b>Estudos com Terapêutica Combinada</b>   |  |   |  |
| Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com metformina <sup>  </sup><br>(N=453)                | 8,0  | -0,7  | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,8; -0,5)  |
| Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona <sup>  </sup><br>(N=163)              | 8,1  | -0,9  | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-0,9; -0,5)  |
| Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida <sup>  </sup><br>(N=102)               | 8,4  | -0,3  | -0,6 <sup>‡</sup><br>(-0,8; -0,3)  |
| Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com glimepirida + metformina <sup>  </sup><br>(N=115)  | 8,3  | -0,6  | -0,9 <sup>‡</sup><br>(-1,1; -0,7)  |
| Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com pioglitazona + metformina <sup>#</sup><br>(N=152)  | 8,8  | -1,2  | -0,7 <sup>‡</sup><br>(-1,0; -0,5)  |
| Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia) <sup>  </sup> :<br>Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg<br>(N=183)                 | 8,8  | -1,4  | -1,6 <sup>‡</sup><br>(-1,8; -1,3)  |
| Terapêutica Inicial (duas vezes ao dia) <sup>  </sup> :<br>Sitagliptina 50 mg + metformina 1.000 mg<br>(N=178)               | 8,8  | -1,9  | -2,1 <sup>‡</sup><br>(-2,3; -1,8)  |
| Sitagliptina 100 mg uma vez por dia adicionada a terapêutica em curso com insulina (+/- metformina) <sup>  </sup><br>(N=305) | 8,7  | -0,6 <sup>¶</sup>   | -0,6 <sup>‡,¶</sup><br>(-0,7; -0,4)  |

\* População Tratada Todos os Doentes (uma análise por intenção-de-tratar).

<sup>†</sup> Médias dos mínimos quadrados ajustadas para a situação da terapêutica anti-hiperglicémica anterior e valor basal

<sup>‡</sup> p<0,001 em comparação com placebo ou com placebo + tratamento combinado.

<sup>§</sup> (%) da HbA<sub>1c</sub> na semana 18.

<sup>||</sup> (%) da HbA<sub>1c</sub> na semana 24.

<sup>#</sup> (%) da HbA<sub>1c</sub> na semana 26.

<sup>¶</sup> Médias dos mínimos quadrados ajustadas para utilização da metformina na Visita 1 (sim/não), utilização da insulina na Visita 1 (pré-misturada vs. não pré-misturada [de ação intermédia ou ação lenta]) e valor inicial. Tratamento por estrato (utilização de metformina e insulina) de interação quando não significativas (p> 0,10).

Um estudo controlado por ativo (metformina), com duração de 24 semanas, foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da administração de 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia (N=528), em comparação com a administração de metformina (N=522). Este estudo envolveu doentes com controlo

glicémico inadequado, a fazerem dieta e exercício físico, e que não estavam sob terapêutica anti-hiperglicémica (sem terapêutica há, pelo menos, 4 meses). A dose média de metformina foi de, aproximadamente, 1.900 mg por dia. A redução da HbA<sub>1c</sub> desde os valores iniciais de 7,2 % foi de -0,43 % para a sitagliptina e de -0,57 % para a metformina (por Análise de Protocolo). Nos doentes tratados com sitagliptina, a incidência global de reações adversas gastrointestinais relacionadas com o fármaco foi de 2,7 % comparativamente com 12,6 % nos doentes tratados com metformina. A incidência de hipoglicemia não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (sitagliptina, 1,3 %; metformina, 1,9 %). Em ambos os grupos observou-se uma redução do peso corporal comparativamente aos valores iniciais (sitagliptina, -0,6 Kg; metformina -1,9 Kg).

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

Um estudo com a duração de 24 semanas, controlado por placebo, que envolveu 660 doentes foi desenhado para avaliar a segurança e a eficácia poupadora de insulina da sitagliptina (100 mg por dia) adicionada à insulina glargina, com ou sem metformina (pelo menos 1.500 mg) durante a intensificação da terapêutica com insulina. O valor inicial de HbA<sub>1c</sub> foi de 8,74 % e o valor inicial da dose de insulina foi de 37 UI/dia. Os doentes foram instruídos para titular a sua dose de insulina glargina com base nos valores da glucose em jejum obtidos nas tiras de teste. Na Semana 24, o aumento na dose diária da insulina foi de 19 UI/dia em doentes tratados com sitagliptina e 24 UI/dia em doentes tratados com placebo. A redução na HbA<sub>1c</sub> para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) foi de -1,31 % em comparação com -0,87 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina), uma diferença de -0,45 % [95 % IC: -0,60; -0,29]. A incidência de hipoglicemia foi de 25,2 % para doentes tratados com sitagliptina e insulina (com ou sem metformina) e de 36,8 % para doentes tratados com placebo e insulina (com ou sem metformina). A diferença foi devida essencialmente a uma maior percentagem de doentes no grupo do placebo que experimentou 3 ou mais episódios de hipoglicemia (9,4 vs. 19,1 %). Não houve diferença na incidência de hipoglicemia grave.

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

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

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

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

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

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

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

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

|  | Sitagliptina 100 mg |  | Placebo       |  | Taxa de Risco (95% IC) | Valor-p <sup>†</sup> |
|--|---------------------|--|---------------|--|------------------------|----------------------|
|  | N (%)               | Taxa de incidência por 100 doentes-anos* | N (%)         | Taxa de incidência por 100 doentes-anos* |                        |                      |
| <b>Análise da População por Intenção-de-Tratar</b>   |                     |  |               |  |                        |                      |
| <b>Número de doentes</b>   | 7.332               |  | 7.339         |  |                        |                      |
| <b>Parâmetro de Avaliação final Primário Composto</b><br>(morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou internamento por angina instável) | 839<br>(11,4)       | 4,1                                      | 851<br>(11,6) | 4,2                                      | 0,98<br>(0,89–1,08)    | <0,001               |
| <b>Parâmetro de Avaliação final Secundário Composto</b><br>(morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal)                                  | 745<br>(10,2)       | 3,6                                      | 746<br>(10,2) | 3,6                                      | 0,99<br>(0,89–1,10)    | <0,001               |

|  | Sitagliptina 100 mg |  | Placebo   |  | Taxa de Risco (95% IC) | Valor-p <sup>†</sup> |
|--|---------------------|--|-----------|--|------------------------|----------------------|
|  | N (%)               | Taxa de incidência por 100 doentes-anos* | N (%)     | Taxa de incidência por 100 doentes-anos* |                        |                      |
| <b>Resultados Secundários</b>                        |                     |  |           |  |                        |                      |
| Morte cardiovascular                                 | 380 (5,2)           | 1,7                                      | 366 (5,0) | 1,7                                      | 1,03 (0,89-1,19)       | 0,711                |
| Enfarte do miocárdio (fatal e não fatal)             | 300 (4,1)           | 1,4                                      | 316 (4,3) | 1,5                                      | 0,95 (0,81-1,11)       | 0,487                |
| AVC (fatal e não fatal)                              | 178 (2,4)           | 0,8                                      | 183 (2,5) | 0,9                                      | 0,97 (0,79-1,19)       | 0,760                |
| Internamento por angina instável                     | 116 (1,6)           | 0,5                                      | 129 (1,8) | 0,6                                      | 0,90 (0,70-1,16)       | 0,419                |
| Mortalidade por qualquer causa                       | 547 (7,5)           | 2,5                                      | 537 (7,3) | 2,5                                      | 1,01 (0,90-1,14)       | 0,875                |
| Internamento por insuficiência cardíaca congestiva ‡ | 228 (3,1)           | 1,1                                      | 229 (3,1) | 1,1                                      | 1,00 (0,83-1,20)       | 0,983                |

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

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

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

### População pediátrica

Foi realizado um estudo de 54 semanas com dupla ocultação para avaliar a eficácia e segurança da sitagliptina 100 mg administrada uma vez ao dia em doentes pediátricos (10 aos 17 anos de idade) com diabetes tipo 2 que não estivessem a fazer terapêutica anti-hiperglicémica há pelo menos 12 semanas (com HbA1c 6,5% a 10%) ou que estivessem a fazer uma dose estável de insulina há pelo menos 12 semanas (com HbA1c 7% a 10%). Os doentes foram aleatorizados para sitagliptina 100 mg uma vez ao dia ou para placebo durante 20 semanas.

A média da HbA1c basal foi 7,5%. O tratamento com sitagliptina 100 mg não proporcionou melhorias significativas na HbA1c às 20 semanas. A redução da HbA1c em doentes tratados com sitagliptina (N=95) foi 0,0% em comparação com 0,2% em doentes tratados com placebo (N=95), uma diferença de -0,2% (95% IC: -0,7; 0,3). Ver secção 4.2.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

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

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

### Distribuição

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

### Biotransformação

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

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

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

### Eliminação

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

A eliminação da sitagliptina ocorre primariamente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato do transportador-3 aniônico orgânico humano (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. Não foi estabelecida a relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina. A sitagliptina também é um substrato da glicoproteína-p, que pode estar também envolvida na mediação da eliminação renal de sitagliptina. No entanto, a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a clearance renal da sitagliptina. A sitagliptina não é um substrato para os transportadores OCT2, OAT1 ou PEPT1/2. *In vitro*, a sitagliptina não inibiu o transporte mediado pelo OAT3 (IC<sub>50</sub>=160  $\mu$ M) ou pela glicoproteína-p (até 250  $\mu$ 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.

#### *Compromisso renal*

Foi realizado um estudo aberto, com dose única, para avaliar a farmacocinética de uma dose reduzida de sitagliptina (50 mg) em doentes com vários graus de compromisso renal crónico, em comparação com indivíduos controlo saudáveis normais. O estudo incluiu doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, assim como doentes com doença renal terminal submetidos a hemodiálise. Adicionalmente, os efeitos do compromisso renal na farmacocinética da sitagliptina em doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal ligeiro, moderado e grave (incluindo doença renal terminal) foram avaliados utilizando uma análise farmacocinética da população.

Em comparação com os indivíduos de controlo saudáveis, a AUC plasmática da sitagliptina aumentou cerca de 1,2 vezes e 1,6 vezes em doentes com compromisso renal ligeiro (TFG  $\geq$  60 a  $<$  90 ml/min) e doentes com compromisso renal moderado (TFG  $\geq$  45 a  $<$  60 ml/min), respetivamente. Uma vez que,

aumentos desta magnitude não são clinicamente relevantes, não é necessário ajuste posológico nestes doentes.

A AUC plasmática da sitagliptina aumentou cerca de 2 vezes em doentes com compromisso renal moderado ( $\text{TFG} \geq 30$  a  $< 45$  ml/min), e cerca de 4 vezes em doentes com compromisso renal grave ( $\text{TFG} < 30$  ml/min), incluindo doentes com doença renal de fase terminal, submetidos a hemodiálise. A sitagliptina foi moderadamente removida por hemodiálise (13,5 % durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, iniciada 4 horas após a administração). Para atingir concentrações plasmáticas de sitagliptina idênticas às dos doentes com função renal normal, são recomendadas doses mais baixas em doentes com  $\text{TFG} < 45$  ml/min (ver secção 4.2).

#### *Compromisso hepático*

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

#### *Idosos*

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

#### *População pediátrica*

A farmacocinética da sitagliptina (dose única de 50 mg, 100 mg ou 200 mg) foi estudada em doentes pediátricos (10 aos 17 anos de idade) com diabetes tipo 2. Nesta população, a AUC com ajuste de dose da sitagliptina em plasma, foi aproximadamente 18% inferior em comparação com doentes adultos com diabetes tipo 2 para uma dosagem de 100 mg. Não se considera haver uma diferença clínica significativa em comparação com doentes adultos com base na relação plana Farmacocinética/Farmacodinâmica entre a dosagem de 50 mg e 100 mg. Não foram realizados estudos com sitagliptina em doentes pediátricos com idade  $< 10$  anos.

#### *Outras características dos doentes*

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

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

A sitagliptina não demonstrou ser genotóxica em estudos pré-clínicos. A sitagliptina não foi carcinogénica em ratinhos. Nos ratos registou-se uma maior incidência de adenomas e carcinomas

hepáticos com níveis de exposição sistêmica 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 crônica 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 sistêmica mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Foi observada toxicidade materna nos coelhos com níveis de exposição mais de 29 vezes superiores aos níveis de exposição em humanos. Devido às elevadas margens de segurança, estas observações não sugerem um risco relevante para a reprodução humana. A sitagliptina é secretada em quantidades consideráveis no leite de ratos lactantes (rácio leite/plasma: 4:1).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

celulose microcristalina (E460)  
hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341)  
croscarmelose sódica (E468)  
estearato de magnésio (E470b)  
fumarato sódico de estearilo  
galhato de propilo

#### 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**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

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

dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

### Ristaben 25 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/621/001  
EU/1/10/621/002  
EU/1/10/621/003  
EU/1/10/621/004  
EU/1/10/621/005  
EU/1/10/621/006  
EU/1/10/621/019  
EU/1/10/621/020

### Ristaben 50 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/621/007  
EU/1/10/621/008  
EU/1/10/621/009  
EU/1/10/621/010  
EU/1/10/621/011  
EU/1/10/621/012  
EU/1/10/621/021  
EU/1/10/621/022

### Ristaben 100 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/621/013  
EU/1/10/621/014  
EU/1/10/621/015  
EU/1/10/621/016  
EU/1/10/621/017  
EU/1/10/621/018  
EU/1/10/621/023  
EU/1/10/621/024

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

Data da primeira autorização: 15 de março de 2010

Data da última renovação: 16 de dezembro de 2014

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

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

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ristaben 25 mg comprimidos revestidos por película  
sitagliptina

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/10/621/001 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/002 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/019 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/003 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/004 84 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/020 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/005 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/006 50 x 1 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ristaben 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ristaben 25 mg comprimidos  
sitagliptina

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

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ristaben 50 mg comprimidos revestidos por película  
sitagliptina

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/10/621/007 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/008 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/021 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/009 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/010 84 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/022 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/011 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/012 50 x 1 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ristaben 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ristaben 50 mg comprimidos  
sitagliptina

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

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ristaben 100 mg comprimidos revestidos por película  
sitagliptina

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

EU/1/10/621/013 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/014 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/023 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/015 56 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/016 84 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/024 90 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/017 98 comprimidos revestidos por película  
EU/1/10/621/018 50 x 1 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ristaben 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ristaben 100 mg comprimidos  
sitagliptina

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

MSD

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Ristaben 25 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ristaben 50 mg comprimidos revestidos por película**  
**Ristaben 100 mg comprimidos revestidos por película**  
sitagliptina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

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

### **O que contém este folheto**

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

#### **1. O que é Ristaben e para que é utilizado**

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

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

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

O que é a diabetes tipo 2?

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

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Ristaben**

##### **Não tome Ristaben**

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

##### **Advertências e precauções**

Foram comunicados casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) em doentes a tomar Ristaben (ver secção 4).

Se tiver formação de bolhas na pele, pode ser um sinal de uma situação chamada penfigóide bolhoso. O seu médico pode pedir-lhe para parar de tomar Ristaben.

Informe o seu médico se tem ou já teve:

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

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

### **Crianças e adolescentes**

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não devem utilizar este medicamento. Não é eficaz em crianças e adolescentes com idades entre os 10 e os 17 anos. Não se sabe se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças com menos de 10 anos.

### **Outros medicamentos e Ristaben**

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

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

### **Gravidez e amamentação**

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

Não deve tomar este medicamento durante a gravidez.

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

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

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

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

### **Ristaben contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Ristaben**

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

A dose habitual recomendada é:

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

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

Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos e bebidas.

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

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

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

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Ristaben**

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

#### **Se parar de tomar Ristaben**

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

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

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

PARE de tomar Ristaben e contacte um médico imediatamente se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- Dor grave e persistente no abdómen (área do estômago) que pode atingir as suas costas com ou sem náuseas e vômitos, uma vez que estes podem ser sinais de pâncreas inflamado (pancreatite).

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

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis após a adição da sitagliptina à metformina:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): açúcar baixo no sangue, náuseas, gases intestinais, vômitos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): dor no estômago, diarreia, prisão de ventre, sonolência

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

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam sitagliptina em associação com uma sulfonilureia e metformina:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas): açúcar baixo no sangue

Frequentes: prisão de ventre

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam sitagliptina e pioglitazona:

Frequentes: gases intestinais (flatulência), inchaço das mãos ou das pernas

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam sitagliptina em associação com pioglitazona e metformina:

Frequentes: inchaço das mãos ou das pernas

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam sitagliptina em associação com insulina (com ou sem metformina):

Frequentes: gripe

Pouco frequentes: boca seca

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto tomavam sitagliptina isoladamente em estudos clínicos ou durante a utilização pós-aprovação isoladamente e/ou com outros medicamentos para a diabetes:

Frequentes: açúcar baixo no sangue, dor de cabeça, infecção das vias respiratórias superiores, irritação ou corrimento nasal e garganta irritada, osteoartrite, dor nos braços ou pernas

Pouco frequentes: tonturas, prisão de ventre, comichão

Rara: número reduzido de plaquetas

Frequência desconhecida: problemas renais (por vezes a necessitar de diálise), vômitos, dor nas articulações, dor muscular, dor nas costas, doença intersticial dos pulmões, penfigóide bolhoso (um tipo de bolhas na pele)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

## **5. Como conservar Ristaben**

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

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

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

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

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Ristaben

- A substância ativa é a sitagliptina:
  - o Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Ristaben 25 mg contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 25 mg de sitagliptina.
  - o Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Ristaben 50 mg contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 50 mg de sitagliptina.
  - o Cada comprimido revestido por película (comprimido) de Ristaben 100 mg contém fosfato de sitagliptina mono-hidratado, equivalente a 100 mg de sitagliptina.
  
- Os outros componentes são:
  - o Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio anidro (E341), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b), fumarato sódico de estearilo e galhato de propilo.
  - o Revestimento do comprimido: álcool polivinílico, macrogol 3350, talco (E553b), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de Ristaben e conteúdo da embalagem

- Ristaben 25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película redondos, de cor rosa, com “221” numa face.
- Ristaben 50 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película redondos, de cor bege claro, com “112” numa face.
- Ristaben 100 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película redondos, de bege, com “277” numa face.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Países Baixos

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

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél: +32 (0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
dpoc.italy@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

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