

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Vipidia 6,25 mg comprimidos revestidos por película

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

Vipidia 12,5 mg comprimidos revestidos por película

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

Vipidia 25 mg comprimidos revestidos por película

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Vipidia 6,25 mg comprimidos revestidos por película

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

Vipidia 12,5 mg comprimidos revestidos por película

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

Vipidia 25 mg comprimidos revestidos por película

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

Adultos (idade ≥ 18 anos)

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

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

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

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

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)

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

Compromisso renal

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

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

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

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia da alogliptina em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica. A alogliptina não deve ser utilizada na população pediátrica devido a falta de eficácia. Ver secção 5.1.

Modo de administração

Via oral.

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

Utilização com outros medicamentos antihiperlipicémi­cos e hipoglicemia

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

Associações não estudadas

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

Compromisso renal

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

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

Compromisso hepático

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

Insuficiência cardíaca

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

Reações de hipersensibilidade

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

Pancreatite aguda

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

Efeitos hepáticos

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

Penfigoide bolhoso

Ocorreram notificações pós-comercialização de penfigoide bolhoso em doentes a tomar inibidores da DPP-4, incluindo alogliptina. Em caso de suspeita de penfigoide bolhoso, a alogliptina deverá ser descontinuada.

Vipidia contém sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a alogliptina

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

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

Efeitos da alogliptina sobre outros medicamentos

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

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

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

Associação com outros medicamentos antidiabéticos

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Lista tabelada das reações adversas

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

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

Tabela 1: Reações adversas

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas
Infeções e infestações infeções no trato respiratório superior nasofaringite	frequentes frequentes
Doenças do sistema imunitário hipersensibilidade	desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição hipoglicemia	frequentes
Doenças do sistema nervoso cefaleia	frequentes
Doenças gastrointestinais dor abdominal doença de refluxo gastroesofágico diarreia pancreatite aguda	frequentes frequentes frequentes desconhecida
Afeções hepatobiliares disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática	desconhecida

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos prurido erupção cutânea doenças esfoliativas de pele, incluindo síndrome de Stevens-Johnson eritema multiforme angioedema urticária penfigoide bolhoso	frequentes frequentes desconhecida desconhecida desconhecida desconhecida desconhecida
Doenças renais e urinárias nefrite intersticial	desconhecida

População pediátrica

Num ensaio clínico com alogliptina em doentes pediátricos com diabetes mellitus tipo 2 com idades entre os 10 aos 17 anos, o perfil de reações adversas foi comparável ao observado em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

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

Tratamento

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Código ATC: A10BH04.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

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

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

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

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

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

Alogliptina em monoterapia

O tratamento com 25 mg de alogliptina, administrada uma vez por dia, resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo por placebo na Semana 26 (Tabela 2).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da metformina

A adição de 25 mg de alogliptina uma vez por dia à terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.847 mg) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 2). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (44,4%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, comparativamente aos que receberam placebo (18,3%) na Semana 26 ($p < 0,001$).

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

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma sulfonilureia

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

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona

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

Alogliptina como terapêutica adjuvante de uma tiazolidinediona com metformina

A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com 30 mg de pioglitazona e cloridrato de metformina (dose média = 1.867,9 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c, na Semana 52, que foram, simultaneamente não inferiores, e estatisticamente superiores às produzidas pela terapêutica com 45 mg de pioglitazona e cloridrato de metformina (dose média = 1.847,6 mg; Tabela 3). As reduções significativas na HbA1c, observadas com 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina, foram consistentes durante todo o período de tratamento de 52 semanas, comparativamente a 45 mg de pioglitazona e metformina ($p < 0,001$ em todos os pontos temporais). Além disso, a alteração média desde o início do estudo nos níveis

plasmáticos de glucose em jejum na Semana 52 para a dose de 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina foi significativamente superior à de 45 mg de pioglitazona e metformina ($p < 0,001$). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina (33,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, comparativamente aos que receberam 45 mg de pioglitazona e metformina (21,3%) na Semana 52 ($p < 0,001$).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da insulina (com ou sem metformina)

A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com insulina (dose média = 56,5 UI, com ou sem metformina) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 2). Foram também observadas reduções clinicamente significativas na HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina. Mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (7,8%) atingiram os níveis alvo de HbA1c $\leq 7,0\%$, comparativamente aos que receberam placebo (0,8%) na Semana 26.

Tabela 2: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina na Semana 26 num estudo controlado por placebo (FAS, LOCF)			
Estudo	HbA1c basal média (%) (DP)	Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)[†] (EP)	Alteração corrigida para o placebo desde o início do estudo na HbA1c (%)[†] (IC bilateral a 95%)
<i>Estudo controlado por placebo em monoterapia</i>			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia (n = 128)	7,91 (0,788)	-0,59 (0,066)	-0,57* (-0,80; -0,35)
<i>Estudos controlados por placebo como terapêutica adjuvante de associação</i>			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina (n = 203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67; -0,30)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma sulfonilureia (n = 197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73; -0,33)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona ± metformina ou uma sulfonilureia (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com insulina ± metformina (n = 126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80; -0,37)
FAS = análise de todo o conjunto LOCF = última observação realizada [†] Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais * $p < 0,001$ comparado com placebo ou placebo+tratamento de associação			

Tabela 3: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina num estudo controlado por substância ativa (PPS, LOCF)			
Estudo	HbA1c basal média (%) (DP)	Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)[†] (EP)	Alteração corrigida para o tratamento desde o início do estudo na HbA1c (%)[†] (IC unilateral)
<i>Estudos com terapêutica adjuvante de associação</i>			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com metformina <i>versus</i> uma sulfonilureia + metformina			
Alteração na Semana 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito; 0,059)
Alteração na Semana 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito; -0,006)
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com uma tiazolidinediona + metformina <i>versus</i> uma tiazolidinediona titulada + metformina			
Alteração na Semana 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito; -0,35)
Alteração na Semana 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito; -0,28)
PPS = conjunto segundo o protocolo LOCF = última observação realizada * Não inferioridade e superioridade estatisticamente demonstradas [†] Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais			

Doentes com compromisso renal

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

Idosos (idade ≥ 65 anos)

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

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

episódios de hipoglicemia foram consideravelmente menos frequentes nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina (5,4%), comparativamente com os que receberam glipizida (26,0%).

Segurança clínica

Segurança cardiovascular

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

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

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

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

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

Hipoglicemia

Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi inferior nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina do que nos doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% e 6,2%, respetivamente). A maioria destes episódios foi de intensidade ligeira a moderada. A incidência global de episódios de hipoglicemia grave foi comparável nos doentes tratados com 25 mg ou 12,5 mg de alogliptina e menor que a incidência nos doentes tratados com controlo ativo ou placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% e 0,4%,

respetivamente). No estudo prospetivo aleatorizado e controlado de resultados cardiovasculares, os eventos de hipoglicemia referidos pelo investigador foram semelhantes em doentes que receberam placebo (6,5%) e nos doentes que receberam alogliptina (6,7%) além de cuidados-padrão.

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

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

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

População pediátrica

Foi realizado um estudo em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, multinacional (6 países, 37 centros) em doentes pediátricos (10 a 17 anos de idade), com diabetes mellitus tipo 2, com controlo glicémico insuficiente, apesar do tratamento com dieta e/ou exercício terapêutico, com ou sem terapêutica prévia com metformina e/ou insulina. Foram aleatorizados um total de 151 doentes (incluindo 27 sem terapêutica prévia, 124 com terapêutica com metformina e/ou insulina) numa relação de 1:1 que receberam tratamento ou com alogliptina 25 mg ($n = 75$) ou placebo ($n = 76$) uma vez por dia. Não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa entre o tratamento com 25 mg de alogliptina em comparação com placebo para o parâmetro de eficácia da alteração da HbA1c desde o início do estudo até à Semana 26, entre participantes para a análise de todo o conjunto (FAS) ou conjunto segundo o protocolo (PPS), a análise de sensibilidade do FAS ou quaisquer subgrupos incluindo os doentes sem terapêutica antidiabética prévia e doentes com terapêutica prévia com metformina e/ou insulina. Foram observados resultados semelhantes para os parâmetros de avaliação secundários da alteração de HbA1c desde o início do estudo até às Semanas 12, 18, 39 e 52 entre os participantes do FAS e PPS.

Os resultados deste estudo são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Alteração na HbA1c desde o início do estudo até à Semana 26 em doentes pediátricos (10 a 17 anos) com diabetes mellitus de tipo 2 aos quais foi administrado Alogliptina 25 mg ou Placebo uma vez por dia		
Grupo de tratamento	HbA1c (%)*	Diferença na HbA1c (%) Alogliptina vs. Placebo*
alogliptina 25 mg	0,091 $\pm$ 0,288 ($n = 54$)	0,102 [-0,627, 0,831]
Placebo	-0,011 $\pm$ 0,281 ($n = 56$)	
*Média dos mínimos quadrados $\pm$ S.E. [] apresenta o intervalo de confiança de 95% bilateral S.E. = Erro padrão		

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da alogliptina é aproximadamente 100%.

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

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

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

A alogliptina não sofre metabolismo extenso; 60-70% da dose é excretada como substância ativa inalterada na urina.

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

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

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

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

Eliminação

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

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

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

Dependência temporal

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

Idade, género, raça, peso corporal

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

População pediátrica

A farmacocinética da alogliptina após doses orais de benzoato de alogliptina foi avaliada em crianças com diabetes mellitus tipo 2 com idades entre os 10 e os 17 anos. Com base na análise farmacocinética da população, as exposições pediátricas médias foram modestamente mais baixas, isto é, diferenças inferiores a 25% na AUC_t e C_{max} relativamente às exposições em adultos após doses diárias

múltiplas de 25 mg (ver secção 4.2). O intervalo do peso corporal foi de 54,5 a 195 kg em crianças e 71,7 a 130 kg em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

Ocorreu transferência de alogliptina através da placenta nos ratos.

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Hidroxipropilcelulose
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento

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

Tinta de impressão

Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca
medinfoEMEA@takeda.com

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

EU/1/13/844/001-030

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

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2013

Data da última renovação: 24 de maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

- **Relatórios periódicos de segurança (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 que sejam 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**

Vipidia 6,25 mg comprimidos revestidos por película
alogliptina

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Vipidia 6,25 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**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 6,25 mg comprimidos

alogliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

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

Vipidia 12,5 mg comprimidos revestidos por película
alogliptina

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Vipidia 12,5 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**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 12,5 mg comprimidos

alogliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

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

Vipidia 25 mg comprimidos revestidos por película
alogliptina

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Vipidia 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**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipidia 25 mg comprimidos

alogliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Vipidia e para que é utilizado

Vipidia contém a substância ativa alogliptina, que pertence a um grupo de medicamentos chamados por inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4), que são “antidiabéticos orais”. É utilizado para baixar os níveis de glicemia (açúcar no sangue) nos adultos com diabetes tipo 2. A diabetes tipo 2 também é chamada de diabetes mellitus não insulino-dependente ou DMNID.

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Vipidia

Não tome Vipidia

- se tem alergia à alogliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve alguma reação alérgica grave a qualquer outro medicamento semelhante que tome para controlar o nível de açúcar no sangue. Os sintomas de uma reação alérgica grave podem incluir: erupção na pele, manchas vermelhas salientes na pele (urticária), inchaço do rosto, lábios, língua e garganta que pode causar dificuldade em respirar ou engolir. Os sintomas adicionais podem incluir comichão generalizada e sensação de calor, afetando especialmente a cabeça (couro cabeludo), a boca, a garganta, as palmas das mãos e plantas dos pés (síndrome de Stevens-Johnson).

Advertências e precauções

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

- se tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina).
- se tem cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o organismo não consegue decompor a glucose porque não há insulina suficiente). Os sintomas incluem sede excessiva, aumento da frequência urinária, perda de apetite, náuseas ou vômitos e rápida perda de peso.
- se está a tomar um medicamento antidiabético conhecido por sulfonilureia (p. ex., glipizida, tolbutamida, glibenclamida) ou insulina. O seu médico pode querer reduzir a sua dose de sulfonilureia ou insulina quando toma qualquer um deles com Vipidia, de modo a evitar um nível demasiado baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia).
- se tem uma doença nos rins, ainda pode tomar este medicamento, mas o seu médico pode reduzir a dose.
- se tem uma doença de fígado.
- se tem insuficiência cardíaca.
- se está a tomar insulina ou outro medicamento antidiabético, o seu médico poderá querer reduzir a sua dose do outro medicamento antidiabético ou insulina, quando toma qualquer um deles com Vipidia, de modo a evitar um nível demasiado baixo de açúcar no sangue.
- se tem ou tiver tido uma doença do pâncreas

Contacte o seu médico se tiver formação de bolhas na pele, pois pode ser um sinal de uma condição que se designa por penfigoide bolhoso. O seu médico poderá dizer-lhe para deixar de tomar alogliptina.

Crianças e adolescentes

Vipidia não é recomendado para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, dada a falta de eficácia nestes doentes.

Outros medicamentos e Vipidia

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

Gravidez e amamentação

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

Não há experiência de utilização de Vipidia em mulheres grávidas ou durante a amamentação. Vipidia não deve ser utilizado durante a gravidez ou a amamentação. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deverá continuar a amamentar ou a continuar a utilizar o Vipidia.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Vipidia 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 Vipidia

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

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

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

Doentes com doença renal

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

Doentes com doença de fígado

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

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

Se tomar mais Vipidia do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Vipidia

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

Se parar de tomar Vipidia

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- **Sintomas de baixo nível de açúcar no sangue** (hipoglicemia) podem ocorrer quando Vipidia é tomado em associação com insulina ou sulfonilureias (p. ex., glipizida, tolbutamida, glibenclamida). *Os sintomas podem incluir:* tremores, suores, ansiedade, visão turva, formiguelo nos lábios, palidez, alterações de humor ou sentir-se confuso. O seu açúcar no sangue pode descer abaixo do nível normal, mas pode subir novamente com a ingestão de açúcar. É recomendado que ande sempre com pacotinhos de açúcar, rebuçados, bolachas ou sumo de fruta açucarado.
- Sintomas idênticos aos de uma constipação, como dor de garganta, nariz entupido ou com corrimento,
- Erupção na pele
- Comichão na pele
- Dor de cabeça
- Dor de estômago
- Diarreia
- Indigestão, azia

Desconhecido:

- Problemas de fígado, tais como náuseas ou vômitos, dor de estômago, cansaço involuntário ou inexplicável, perda de apetite, urina escura ou amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos.
- Inflamação do tecido conjuntivo dos rins (nefrite intersticial).
- Formação de bolhas na pele (penfigoide bolhoso).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. 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 Vipidia

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

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

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vipidia

- A **substância ativa** é alogliptina.

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

- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol 8000, goma laca e óxido de ferro preto (E172).

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

- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose,

- croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), macrogol 8000, goma laca e óxido de ferro preto (E172).
- Cada comprimido de 6,25 mg contém benzoato de alogliptina equivalente a 6,25 mg de alogliptina.
- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol 8000, goma laca e óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Vipidia e conteúdo da embalagem

- Vipidia 25 mg comprimidos revestidos por película contém comprimidos revestidos por película vermelho claros, ovais (aproximadamente, 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura) e biconvexos com “TAK” e “ALG-25” impressos a cinzento numa das faces.
- Vipidia 12,5 mg comprimidos revestidos por película contém comprimidos revestidos por película amarelos, ovais (aproximadamente, 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura) e biconvexos com “TAK” e “ALG-12.5” impressos a cinzento numa das faces.
- Vipidia 6,25 mg comprimidos revestidos por película contém comprimidos revestidos por película rosa claro, ovais (aproximadamente, 9,1 mm de comprimento por 5,1 mm de largura) e biconvexos com “TAK” e “ALG-6.25” impressos a cinzento numa das faces.

Vipidia está disponível em embalagens com blisters contendo 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

Fabricante

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34 934 628 800
info@menarini.es

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A
Tel: +351 21 041 41 00
dmed.fv@tecnimede.pt

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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