

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vipam 50 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina.

### Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 47 mg de lactose (anidra).

Lista completa de excipientes, ver seção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimido branco a esbranquiçado, redondo com faces planas, com impressão “VLD” numa face e liso na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A vildagliptina é indicada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em adultos: Como monoterapia -em doentes inadequadamente controlados apenas com dieta e exercício e para os quais a metformina está contraindicada ou não é tolerada.

Como terapêutica oral em associação dupla, com:

- metformina, em doentes com controlo insuficiente da glicemia apesar de terapêutica com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia.
- uma sulfonilureia, em doentes com controlo insuficiente da glicemia mesmo com a dose máxima tolerada de uma sulfonilureia e para os quais a metformina está contraindicada ou não é tolerada.
- uma tiazolidinediona, em doentes com controlo insuficiente da glicemia e para os quais a utilização de uma tiazolidinediona é apropriada.

Como terapêutica oral em associação tripla, com:

- uma sulfonilureia e metformina quando dieta e exercício físico associados a terapêutica dupla com estes fármacos não proporcionam controlo glicémico adequado.

Vildagliptina é também indicada em associação com insulina (com ou sem metformina) quando a dieta e exercício físico associados a insulina numa dose estável não proporcionam controlo glicémico adequado.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

##### *Adultos*

Quando utilizada em monoterapia, em associação com metformina, em associação com tiazolidinediona, em associação com metformina e uma sulfonilureia, ou em associação com insulina (com ou sem metformina), a dose diária recomendada de vildagliptina é 100 mg, administrada numa dose de 50 mg de manhã e numa dose de 50 mg à noite.

Quando utilizado em associação com uma sulfonilureia, a dose recomendada de vildagliptina é 50 mg numa única toma pela manhã. Nesta população de doentes, a dose de 100 mg por dia de vildagliptina não foi mais eficaz que a dose de 50 mg de vildagliptina uma vez por dia.

Quando utilizado em associação com uma sulfonilureia, pode considerar-se uma dose mais baixa da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia.

Não se recomendam doses superiores a 100 mg.

Se falhar uma dose de Vipam esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Não deve ser tomada uma dose dupla no mesmo dia.

A segurança e eficácia da vildagliptina como terapêutica tripla oral em associação com metformina e uma tiazolidinediona não foram estabelecidas.

#### Informação adicional em populações especiais Idosos ( $\geq 65$ anos)

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver também secção 5.1 e 5.2).

#### Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina  $\geq 50$  ml/min). Em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou com doença renal terminal (DRT), a dose recomendada de Vipam é 50 mg uma vez por dia (ver também secções 4.4, 5.1 e 5.2).

#### Compromisso hepático

Vipam não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático, incluindo doentes com alanina-aminotransferase (ALT) ou aspartato-aminotransferase (AST)  $> 3x$  o limite superior do normal (LSN) antes do tratamento (ver também secções 4.4 e 5.2).

#### População pediátrica

Vipam não é recomendado em crianças e adolescentes ( $< 18$  anos). A segurança e eficácia de Vipam em crianças e adolescentes ( $< 18$  anos) não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis (ver também secção 5.1).

#### Modo de administração

##### *Via oral*

*Vipam pode ser administrado com ou sem alimentos (ver também secção 5.2)*

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

#### Geral

Vipam não é um substituto da insulina em doentes insulino-dependentes. Vipam não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1 ou para tratamento da cetoacidose diabética.

#### Compromisso renal

Existe pouca experiência em doentes com DRT em hemodiálise. Assim, Vipam deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver também secções 4.1, 5.1 e 5.2).

#### Compromisso hepático

Vipam não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático, incluindo doentes com ALT ou AST  $> 3x$  o LSN antes do tratamento (ver também secções 4.2 e 5.2).

#### Monitorização das enzimas hepáticas

Foram notificados casos raros de compromisso hepático (incluindo hepatite). Nestes casos, os doentes foram geralmente assintomáticos sem sequelas clínicas e os resultados das análises da função hepática voltaram ao normal após interrupção do tratamento. Devem ser efetuadas análises à função hepática antes de se iniciar o tratamento com Vipam para conhecer os valores basais do doente. A função hepática deve ser monitorizada durante o tratamento com Vipam, em intervalos trimestrais durante o primeiro ano e depois periodicamente. Doentes que revelem um aumento dos níveis de transaminases devem ser monitorizados com uma segunda avaliação da função hepática para confirmar os resultados e serem seguidos a partir daí com avaliações laboratoriais regulares até os valores normalizarem. Se persistir um aumento da AST ou da ALT igual ou superior a 3x o LSN, recomenda-se a interrupção da terapêutica com Vipam.

Doentes com icterícia ou outros sinais sugestivos de compromisso hepático devem interromper o tratamento com Vipam.

Após interrupção do tratamento com Vipam e normalização da função hepática, o tratamento com Vipam não deve ser reiniciado.

### Insuficiência cardíaca

Um ensaio clínico de vildagliptina em doentes com insuficiência cardíaca das classes funcionais I-III da *New York Heart Association* (NYHA) demonstrou que o tratamento com vildagliptina não está associado a alteração da função ventricular esquerda ou a agravamento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) pré-existente *versus* placebo. A experiência clínica em doentes com insuficiência cardíaca da classe funcional III da NYHA tratados com vildagliptina é ainda limitada e os resultados são inconclusivos (ver secção 5.1).

Não existe experiência em ensaios clínicos da utilização de vildagliptina em doentes com insuficiência cardíaca da classe funcional IV da NYHA e portanto não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

### Afeções cutâneas

Foram notificadas lesões da pele, incluindo vesículas e ulceração nas extremidades de macacos em estudos toxicológicos não-clínicos (ver secção 5.3) Apesar das lesões cutâneas não terem sido observadas com uma maior incidência em ensaios clínicos, existe experiência limitada em doentes com complicações cutâneas da diabetes. Além disso, tem havido notificações pós-comercialização de lesões cutâneas bolhosas e esfoliativas. Assim, no tratamento de rotina do doente diabético, recomenda-se a monitorização de afeções da pele, tais como vesículas ou úlceras.

### Pancreatite aguda

A utilização de vildagliptina tem sido associada a risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda.

Em caso de suspeita de pancreatite deve suspender-se a vildagliptina; se a pancreatite aguda for confirmada, a vildagliptina não deve ser retomada. Deve ter-se precaução em doentes com antecedentes de pancreatite aguda.

### Hipoglicemia

As sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Os doentes tratados com vildagliptina em associação com uma sulfonilureia podem estar em risco para hipoglicemia. Por conseguinte, pode considerar-se uma dose mais baixa de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia.

### Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

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

A vildagliptina tem um fraco potencial de interação com outros medicamentos administrados em associação. Uma vez que a vildagliptina não é um substrato do citocromo P (CYP) 450 e não inibe nem induz as enzimas CYP 450, não é provável a interação com substâncias ativas que sejam substratos, inibidores ou indutores dessas enzimas.

### Associação com pioglitazona, metformina e glibenclamida

Os resultados dos estudos efetuados com estes antidiabéticos orais demonstraram que não existem interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.

### Digoxina (substrato da glicoproteína P), varfarina (substrato CYP2C9)

Os ensaios clínicos efetuados em indivíduos saudáveis revelaram não existir interações farmacocinéticas clinicamente relevantes, no entanto, estas não foram determinadas na população-alvo.

### Associação com amlodipina, ramipril, valsartan ou simvastatina

Foram efetuados estudos de interação medicamentosa com amlodipina, ramipril, valsartan e simvastatina em indivíduos saudáveis. Nestes estudos não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes após a administração concomitante com vildagliptina.

### Associação com inibidores da ECA

Pode existir um risco aumentado de angioedema em doentes a tomar concomitantemente inibidores da ECA (ver secção 4.8).

Tal como sucede com outros medicamentos antidiabéticos orais, o efeito hipoglicémico da vildagliptina pode ser reduzido por determinadas substâncias ativas, incluindo tiazidas, corticosteroides, fármacos para tratamento de patologia da tiroide e simpaticomiméticos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

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

### Amamentação

Desconhece-se se a vildagliptina é excretada no leite humano. Estudos em animais revelaram que a vildagliptina é excretada no leite. Vipam não deve ser utilizado durante a amamentação.

### Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos de Vipam na fertilidade do ser humano (ver secção 5.3)

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Doentes que tenham tonturas como reação adversa devem evitar conduzir veículos ou manusear máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança foram obtidos num total de 3.784 doentes expostos a vildagliptina com uma dose diária de 50 mg (uma vez por dia) ou 100 mg (50 mg duas vezes por dia ou 100 mg uma vez por dia) em ensaios controlados de pelo menos 12 semanas de duração. Desses doentes, 2.264 receberam vildagliptina em monoterapia e 1.520 doentes receberam vildagliptina em associação com um outro medicamento. 2.682 doentes foram tratados com vildagliptina 100 mg por dia (50 mg duas vezes por dia ou 100 mg uma vez por dia) e 1.102 doentes foram tratados com 50 mg de vildagliptina uma vez por dia.

A maioria das reações adversas nestes ensaios foram ligeiras e transitórias, não requerendo a interrupção do tratamento. Não se encontrou ligação entre as reações adversas e a idade, raça, duração da exposição ou dose diária.

Foram notificados casos raros de compromisso hepático (incluindo hepatite). Nestes casos, os doentes foram geralmente assintomáticos sem sequelas clínicas e a função hepática voltou ao normal após interrupção do tratamento. Em ensaios clínicos controlados em monoterapia ou em associação com duração até 24 semanas, a incidência de aumento da AST ou da ALT igual ou superior a 3x o LSN (classificado como presente em pelo menos 2 avaliações consecutivas ou na última consulta do tratamento) foi 0,2%, 0,3% e 0,2% para vildagliptina 50 mg uma vez por dia, vildagliptina 50 mg duas vezes por dia e todos os comparadores, respetivamente. Estas elevações das transaminases foram geralmente assintomáticas, de natureza não progressiva e não estiveram associados a colestase ou icterícia.

Foram notificados casos raros de angioedema com vildagliptina com taxas semelhantes às do controlo. Foi notificada uma proporção maior de casos quando a vildagliptina foi administrada em associação com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (Inibidor da ECA). A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira e desapareceram com a continuação da terapêutica com vildagliptina.

#### Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes que receberam Vipam em monoterapia e em terapêuticas de associação em ensaios realizados sob dupla ocultação são apresentados em baixo para cada indicação por classes de sistemas de órgãos e de frequência. A frequência é definida como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), 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). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Associação com metformina

**Tabela 1** Reações adversas em doentes que receberam Vipam na dose de 100 mg por dia em associação com metformina em ensaios sob dupla ocultação (N=208)

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Hipoglicemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tremores
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Tonturas
Pouco frequentes	Fadiga
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Náuseas

#### Descrição de reações adversas selecionadas

Em ensaios clínicos controlados com a associação de vildagliptina 100 mg por dia + metformina, não foram notificadas exclusões devidas a reações adversas tanto no grupo tratado com vildagliptina 100 mg por dia+metformina como no grupo de placebo+metformina.

Em ensaios clínicos, a incidência de hipoglicemia foi frequente em doentes tratados com 100 mg por dia de vildagliptina em associação com metformina (1%) e pouco frequente em doentes tratados com placebo + metformina (0,4%). Não foram notificados efeitos hipoglicémicos graves nos grupos de tratamento com

vildagliptina.

Em ensaios clínicos, o peso corporal não sofreu alteração em relação aos valores iniciais quando a vildagliptina na dose de 100 mg por dia foi associada a metformina (+0,2 kg e -1,0 kg para vildagliptina e placebo respetivamente).

Os ensaios clínicos com duração superior a mais de 2 anos não revelaram quaisquer sinais adicionais em termos de segurança ou riscos inesperados quando a vildagliptina foi associada a metformina.

#### Associação com uma sulfonilureia

**Tabela 2 Reações adversas notificadas em doentes que receberam Vipam na dose de 50 mg em associação com uma sulfonilureia em ensaios sob dupla ocultação (N=170)**

<b>Infeções e infestações</b>	
Muito raros	Nasofaringite
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Hipoglicemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tremores
Frequentes	Cefaleias
Frequentes	Tonturas
Frequentes	Astenia
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Pouco frequentes	Obstipação

#### *Descrição de reações adversas selecionadas*

Em ensaios clínicos controlados com a associação de vildagliptina 50 mg+uma sulfonilureia, a incidência global das exclusões devidas a reações adversas foi 0,6% no grupo da vildagliptina 50 mg+sulfonilureia *versus* 0% no grupo de placebo+sulfonilureia.

Em ensaios clínicos, a incidência de hipoglicemia quando a vildagliptina na dose de 50 mg uma vez por dia foi associada a glimepirida foi 1,2% *versus* 0,6% para placebo+glimepirida. Não foram notificados acontecimentos hipoglicémicos graves nos grupos tratados com vildagliptina.

Em ensaios clínicos, o peso corporal não sofreu alteração em relação aos valores iniciais quando a vildagliptina na dose de 50 mg por dia foi adicionada a glimepirida (-0,1 kg e -0,4 kg para a vildagliptina e placebo, respetivamente).

#### Associação com uma tiazolidinediona

**Tabela 3 Reações adversas notificadas em doentes que receberam Vipam na dose de 100 mg por dia em associação com uma tiazolidinediona em ensaios sob dupla ocultação (N=158)**

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Aumento ponderal
Pouco frequentes	Hipoglicemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Pouco frequentes	Cefaleias
Pouco frequentes	Astenia
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Edema periférico

#### *Descrição de reações adversas selecionadas*

Em ensaios clínicos controlados com a associação de vildagliptina na dose de 100 mg+uma tiazolidinediona, não foram notificadas exclusões devidas a reações adversas tanto no grupo tratado com vildagliptina na dose de 100 mg por dia+tiazolidinediona ou no grupo sob placebo+tiazolidinediona.

Em ensaios clínicos, a incidência de hipoglicemia foi pouco frequente em doentes que receberam vildagliptina+pioglitazona (0,6%) mas frequentes em doentes que receberam placebo+pioglitazona (1,9%). Não foram notificados acontecimentos hipoglicêmicos graves nos grupos com vildagliptina.

No ensaio em associação com pioglitazona, o aumento de peso absoluto com placebo e Vipam na dose de 100 mg por dia foi 1,4 e 2,7 kg, respetivamente.

A incidência de edema periférico quando a vildagliptina na dose de 100 mg por dia foi associada a uma dose máxima inicial de pioglitazona (45 mg uma vez por dia) foi 7,0%, comparativamente com 2,5% para o tratamento prévio com pioglitazona isoladamente.

### Monoterapia

**Tabela 4 Reações adversas notificadas em doentes que receberam Vipam 100 mg por dia em monoterapia em ensaios sob dupla ocultação (N=1.855)**

<b>Infeções e infestações</b>	
Muito raros	Infeção do trato respiratório superior
Muito raros	Nasofaringite
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Pouco frequentes	Hipoglicemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tonturas
Pouco frequentes	Cefaleias
<b>Vasculopatias</b>	
Pouco frequentes	Edema periférico
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Pouco frequentes	Obstipação
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Pouco frequentes	Artralgia

### *Descrição de reações adversas selecionadas*

Para além disso, em ensaios controlados em monoterapia com vildagliptina a incidência global de descontinuações por reacções adversas não foi superior em doentes tratados com vildagliptina nas doses de 100 mg por dia (0,3%) do que com placebo (0,6%) ou comparadores (0,5%).

Em ensaios com monoterapia, controlados, comparativos, a hipoglicemia foi pouco frequente, notificada em 0,4% (7 em 1.855) dos doentes tratados com vildagliptina na dose de 100 mg por dia comparativamente com 0,2% (2 em 1.082) dos doentes nos grupos tratados com um comparador ativo ou placebo, sem relato de efeitos adversos graves ou muito graves.

Em ensaios clínicos, o peso corporal não variou dos valores iniciais quando a vildagliptina foi administrada em monoterapia na dose diária de 100 mg (-0,3 kg e -1,3 kg para a vildagliptina e placebo, respetivamente).

Os ensaios clínicos com duração até 2 anos não revelaram quaisquer sinais adicionais em termos de segurança ou riscos inesperados com vildagliptina em monoterapia.

### Associação com metformina e uma sulfonilureia

**Tabela 5 Reações adversas notificadas em doentes que receberam Vipam 50 mg duas vezes por**

## dia em associação com metformina e uma sulfonilureia (N=175)

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Hipoglicemia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tonturas, tremores
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Hiperhidrose
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Astenia

### Descrição de reações adversas selecionadas

Não houve nenhum caso de descontinuação do estudo devido a notificação de reações adversas no grupo de tratamento com vildagliptina + metformina + glimepirida *versus* 0,6% no grupo de tratamento com placebo + metformina + glimepirida.

A incidência de hipoglicemia foi frequente em ambos os grupos de tratamento (de 5,1% no grupo vildagliptina + metformina + glimepirida *versus* 1,9% para o grupo placebo + metformina + glimepirida). Foi notificado um acontecimento de hipoglicemia grave no grupo com vildagliptina.

No final do estudo, os efeitos sobre o peso corporal médio foi neutro (+0,6 kg no grupo vildagliptina e -0,1 kg no grupo placebo)

### Associação com insulina

**Tabela 6 Reações adversas notificadas em doentes que receberam Vipam 100 mg por dia em associação com insulina (com ou sem metformina) em ensaios em dupla ocultação (N=371)**

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes	Glicose baixa no sangue
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Cefaleias, arrepios
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Náuseas, refluxo gastro-esofágico
Pouco frequentes	Diarreia, flatulência

### Descrição de reações adversas selecionadas

Em ensaios clínicos controlados utilizando vildagliptina 50 mg duas vezes por dia em associação com insulina, com ou sem metformina concomitante, a incidência global de exclusões devidas a reações adversas foi de 0,3% no grupo de tratamento com vildagliptina e não houve exclusões no grupo placebo.

A incidência de hipoglicemia foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (14,0% no grupo vildagliptina *versus* 16,4% no grupo placebo). Foram notificados acontecimentos graves de hipoglicemia em dois doentes no grupo de vildagliptina, e em 6 doentes no grupo placebo.

No final do estudo, o efeito sobre o peso corporal médio foi neutro (alteração de +0,6 kg desde o valor inicial no grupo vildagliptina e nenhuma alteração no grupo placebo).

### Experiência pós-comercialização

**Tabela 7 Reações adversas pós-comercialização**

<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Desconhecido	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Desconhecido	Hepatite (reversível após interrupção da administração do medicamento)
	Testes da função hepática anormais (reversível após interrupção da administração do medicamento)
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido	Mialgia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Desconhecido	Urticária
	Lesões cutâneas esfoliativas e bolhosas, incluindo penfigóide bolhoso

#### 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 INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

A informação sobre a sobredosagem com vildagliptina é limitada.

### Sintomas

A informação sobre os sintomas prováveis de sobredosagem foram recolhidos de um estudo de tolerabilidade com doses tituladas realizado com indivíduos saudáveis tratados com Vipam durante 10 dias. Com 400 mg, houve três casos de mialgias e casos individuais de parestesia ligeira e transitória, febre, edema e um aumento transitório dos níveis de lipase. Com 600 mg, um indivíduo revelou edema dos pés e das mãos, e aumentos da creatina fosfocinase (CPK), aspartato aminotransferase (AST), proteína C-reativa (PCR) e níveis de mioglobina. Três indivíduos revelaram edema dos pés, com parestesia em dois casos. Todos os sintomas e alterações laboratoriais regrediram sem tratamento após interrupção da medicação em estudo.

### Tratamento

Em caso de sobredosagem recomenda-se terapêutica de suporte. A vildagliptina não é removida através de hemodiálise. No entanto, o principal metabolito de hidrólise (LAY 151) pode ser removido através de hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidiabéticos orais, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), código ATC: A10BH02

A vildagliptina, incluída na classe dos potenciadores dos ilhéus pancreáticos, é um potente e seletivo inibidor da DPP-4.

### Mecanismo de ação

A administração de vildagliptina resulta numa rápida e total inibição da atividade da DPP-4, resultando em níveis endógenos mais elevados, em jejum e pós-prandial, das hormonas incretinas GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagom) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente da glicose).

### Efeitos farmacodinâmicos

Através do aumento dos níveis endógenos destas hormonas incretinas, a vildagliptina aumenta a sensibilidade das células beta do pâncreas à glicose, o que resulta no aumento da secreção de insulina dependente da glicose. A terapêutica com vildagliptina na dose de 50-100 mg por dia em doentes com diabetes tipo 2 melhorou significativamente os marcadores da função das células beta incluindo HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment*- $\beta$ ), a relação de pró-insulina para insulina e os valores da resposta das células beta nos testes de tolerância aos alimentos frequentemente efetuados. Em indivíduos não diabéticos (normoglicémicos), a vildagliptina não estimula a secreção de insulina ou reduz os níveis de glicose.

Através do aumento endógeno dos níveis de GLP-1, a vildagliptina também aumenta a sensibilidade das células alfa à glicose, o que resulta numa maior secreção de glucagom apropriado à glicose.

A melhoria do aumento da relação insulina/glucagom durante a hiperglicemia devida ao aumento dos níveis das hormonas incretinas resulta num decréscimo da produção de glicose hepática em jejum e pós-prandial, que reduz a glicemia.

O efeito conhecido do aumento dos níveis de GLP-1 no atraso do esvaziamento gástrico não se observa na terapêutica com vildagliptina.

### Eficácia e segurança clínicas

Mais de 15.000 doentes com diabetes tipo 2 participaram em ensaios clínicos realizados em dupla ocultação, controlados com placebo ou com substância ativa, com uma duração de até mais de 2 anos. Nestes estudos, a vildagliptina foi administrada a mais de 9.000 doentes com doses diárias de 50 mg uma vez por dia, 50 mg duas vezes por dia ou 100 mg uma vez por dia. Mais de 5.000 homens e mais de 4.000 mulheres foram tratados com vildagliptina, 50 mg uma vez por dia ou 100 mg uma vez por dia. Mais de 1.900 doentes tratados com 50 mg de vildagliptina uma vez por dia ou 100 mg diários tinham  $\geq 65$  anos de idade. Nestes ensaios, a vildagliptina foi administrada em monoterapia em doentes com diabetes tipo 2 sem tratamento anterior ou em associação em doentes não adequadamente controlados com outros medicamentos antidiabéticos.

Em geral, a vildagliptina melhorou o controlo glicémico quando administrada em monoterapia ou em associação com a metformina, uma sulfonilureia, e uma tiazolidinediona, como se verificou através das reduções significativas da HbA<sub>1c</sub> no final do ensaio comparativamente com os valores basais (ver Tabela 8).

Em ensaios clínicos, a magnitude da redução da HbA<sub>1c</sub> com vildagliptina foi superior em doentes com valores iniciais superiores de HbA<sub>1c</sub>

Num ensaio de 52 semanas, controlado, em dupla ocultação, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) reduziu o valor basal da HbA<sub>1c</sub> em -1% comparativamente com -1,6% para a metformina (titulada até 2 g/dia) não tendo sido atingida não inferioridade estatística. Os doentes tratados com vildagliptina registaram uma incidência de reações adversas gastrointestinais significativamente mais baixa *versus* os tratados com

metformina.

Num ensaio de 24 semanas, controlado, em dupla ocultação, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com rosiglitazona (8 mg uma vez por dia). As reduções médias foram -1,20% com vildagliptina e -1,48% com rosiglitazona em doentes com valores basais médios da HbA<sub>1c</sub> de 8,7%. Doentes tratados com rosiglitazona apresentaram um aumento médio de peso (+1,6 kg) enquanto que os tratados com vildagliptina não registaram aumento de peso (-0,3 kg). A incidência de edema periférico foi mais baixa no grupo tratado com vildagliptina do que no grupo da rosiglitazona (2,1% *versus* 4,1% respetivamente).

Num ensaio clínico com 2 anos de duração, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com gliclazida (até 320 mg/dia). Após dois anos, a redução média na HbA<sub>1c</sub> foi -0,5% com vildagliptina e -0,6% com gliclazida, a partir de valores basais médios de HbA<sub>1c</sub> de 8,6%. Não foi atingida não-inferioridade estatística. A vildagliptina esteve associada a menos acontecimentos hipoglicémicos (0,7%) do que a gliclazida (1,7%).

Num ensaio de 24 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com pioglitazona (30 mg uma vez por dia) em doentes não controlados com metformina (dose média diária: 2020 mg). As reduções médias nos valores basais da HbA<sub>1c</sub> de 8,4% foram -0,9% com vildagliptina adicionada a metformina e -1,0% com pioglitazona adicionada a metformina. Observou-se um aumento de peso médio de +1,9 kg em doentes tratados com pioglitazona em associação com metformina comparativamente com +0,3 kg nos doentes tratados vildagliptina em associação com metformina.

Num ensaio clínico com 2 anos de duração, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com glimepirida (até 6 mg/dia – dose média a 2 anos: 4,6 mg) em doentes tratados com metformina (dose média diária 1894 mg). Após 1 ano as reduções médias na HbA<sub>1c</sub> foram -0,4% com vildagliptina associada a metformina e -0,5% com glimepirida associada a metformina, de valores basais médios da HbA<sub>1c</sub> de 7,3%. A alteração no peso com vildagliptina foi -0,2 kg vs +1,6 kg com glimepirida. A incidência de hipoglicemia foi significativamente menor no grupo de vildagliptina (1,7%) do que no grupo de glimepirida (16,2%). No objetivo do estudo (2 anos), a HbA<sub>1c</sub> era semelhante aos valores basais nos dois grupos de tratamento e as alterações de peso e as diferenças de hipoglicemia mantiveram-se.

Num ensaio de 52 semanas, a vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi comparada com gliclazida (dose média diária 229,5 mg) em doentes não controlados com metformina (dose de metformina inicial 1928 mg por dia). Após 1 ano, as reduções médias de HbA<sub>1c</sub> foram -0,81% com vildagliptina adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> 8,4%) e -0,85% com gliclazida adicionada à metformina (valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> 8,5%); tendo sido alcançada não-inferioridade estatística (95% IC -0,11 – 0,20). A alteração de peso corporal com a vildagliptina foi +0,1 kg em comparação com um aumento de peso de +1,4 kg com gliclazida.

Num ensaio de 24 semanas, foi avaliada a eficácia da associação de dose fixa de vildagliptina e metformina (titulada gradualmente até uma dose de 50 mg/500 mg duas vezes por dia ou 50 mg/1000 mg, duas vezes por dia) como terapêutica inicial em doentes sem tratamento prévio. A vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg duas vezes por dia reduziu a HbA<sub>1c</sub> em -1,82%, a vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg duas vezes por dia em -1,61%, a metformina 1000 mg duas vezes por dia em -1,36% e a vildagliptina 50 mg por dia em -1,09% a partir de um valor inicial médio de HbA<sub>1c</sub> de 8,6%. A diminuição na HbA<sub>1c</sub> observada em doentes com um valor inicial  $\geq 10,0\%$  foi maior.

Foi realizado um ensaio de 24 semanas, multicêntrico, aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo para avaliar os efeitos de tratamento com vildagliptina 50 mg uma vez por dia comparativamente com placebo em 515 doentes com diabetes tipo 2 e compromisso renal moderado (N=294) ou compromisso renal grave (N=221). 68,8% e 80,5% dos doentes com compromisso renal moderado e compromisso renal grave, respetivamente, foram tratados com insulina (dose média diária de 56 unidades e 51,6 unidades, respetivamente), no início do estudo. Nos doentes com compromisso renal moderado a vildagliptina reduziu significativamente a HbA<sub>1c</sub> comparativamente com placebo (diferença de -0,53%), a partir de um valor inicial médio de 7,9%. Nos doentes com compromisso renal grave, a vildagliptina reduziu significativamente a HbA<sub>1c</sub> comparativamente com placebo (diferença de -0,56%) a partir de um valor inicial médio de 7,7%.

Foi realizado um ensaio aleatorizado de 24 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação, com 318 doentes para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) em associação com metformina ( $\geq 1500$  mg por dia) e glimepirida ( $\geq 4$  mg por dia). Vildagliptina em associação com metformina e glimepirida reduziu significativamente HbA<sub>1c</sub> comparativamente com placebo. A redução média ajustada a placebo desde os valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> de 8,8% foi de -0,76%.

Foi realizado um ensaio aleatorizado de 24 semanas, controlado por placebo, em dupla ocultação com 499 doentes para avaliar a eficácia e a segurança da vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) em associação com uma dose estável de insulina inicial ou pré-misturada (dose média diária 41 unidades), com a utilização concomitante de metformina (N=276) ou sem a utilização concomitante de metformina (N=173). Vildagliptina em associação com insulina diminuiu significativamente a HbA<sub>1c</sub> em comparação com placebo. No total da população, a redução média ajustada a placebo a partir dos valores iniciais médios de HbA<sub>1c</sub> de 8,8%, foi de 0,72%. Nos subgrupos tratados com insulina, com ou sem metformina concomitante, a redução média ajustada a placebo da HbA<sub>1c</sub> foi de 0,63% e 0,84%, respetivamente. A incidência de hipoglicemia no total da população foi de 8,4% e 7,2% nos grupos de vildagliptina e placebo, respetivamente. Os doentes tratados com vildagliptina não apresentaram aumento de peso (+0,2 kg), enquanto os que receberam placebo apresentaram redução de peso (-0,7 kg).

Num outro ensaio de 24 semanas em doentes com diabetes tipo 2 mais avançada não controlados adequadamente com insulina (de ação curta e prolongada, dose média de insulina de 80 UI/dia), a redução média de HbA<sub>1c</sub>, quando vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi associada a insulina foi significativamente superior do que com placebo mais insulina (0,5% vs. 0,2%). A incidência de hipoglicemia no grupo de vildagliptina foi mais baixa do que no grupo placebo (22,9% vs. 29,6%).

Foi realizado um ensaio de 52 semanas multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação em doentes com diabetes tipo 2 e insuficiência cardíaca congestiva (classe funcional NYHA I-III) para avaliar o efeito de vildagliptina 50 mg duas vezes por dia (N=128) em comparação com placebo (N=126) na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). Vildagliptina não se associou a alteração da função ventricular esquerda ou a agravamento de ICC pré-existente. Os acontecimentos adversos cardiovasculares adjudicados foram distribuídos no geral. Os doentes com insuficiência cardíaca classe III da NYHA tratados com vildagliptina apresentaram mais acontecimentos adversos cardiovasculares comparativamente a placebo. Contudo, existiam desequilíbrios no risco cardiovascular inicial favorecendo o grupo placebo e o número de acontecimentos adversos foi baixo, impedindo conclusões sustentadas. Vildagliptina diminuiu significativamente a HbA<sub>1c</sub> comparativamente a placebo (diferença de 0,6%) a partir de valores iniciais médios de 7,8% na semana 16. No subgrupo de doentes com insuficiência cardíaca classe III da NYHA, a redução de HbA<sub>1c</sub> comparativamente a placebo foi inferior (diferença de 0,3%) mas esta conclusão é limitada pelo pequeno número de doentes (N=44). A incidência de hipoglicemia na população total foi de 4,7% e 5,6% no grupo de vildagliptina e placebo, respetivamente.

#### Risco cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise de acontecimentos adversos cardiovasculares, independente e prospetivamente adjudicados, a partir de 37 estudos clínicos de fase III e IV em monoterapia e terapêutica de associação de até mais de 2 anos de duração (exposição média de 50 semanas para vildagliptina e 49 semanas para comparadores), que demonstrou que o tratamento com vildagliptina não está associado a um aumento do risco cardiovascular *versus* comparadores. O critério de avaliação composto de acontecimentos adversos cardiovasculares major (MACE) adjudicados, incluindo enfarte agudo do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular, foi similar para vildagliptina *versus* combinação comparadores ativos e placebo [razão de risco de Mantel-Haenszel (M-H RR) de 0,82 (0,61-1,11; IC 95%)]. Ocorreu um MACE em 83 dos 9.599 (0,86%) dos doentes tratados com vildagliptina e em 85 dos 7.102 (1,20%) doentes tratados com comparadores. A avaliação de cada componente MACE individual não mostrou risco aumentado (M-H RR similar). Os eventos de insuficiência cardíaca (IC) confirmados, definidos como IC requerendo hospitalização ou nova crise de IC foram notificados em 41 (0,43%) dos doentes tratados com vildagliptina e 32 (0,45%) dos doentes tratados com comparadores, com um M-H RR de 1,08 (0,68-1,70; IC 95%).

**Tabela 8 Principais resultados de eficácia da vildagliptina em ensaios em monoterapia, controlados com placebo, e ensaios com terapêutica de associação (eficácia primária população ITT)**

<b>Ensaio em monoterapia controlados com placebo</b>	<b>Valor basal médio da HbA1c (%)</b>	<b>Varição média do valor basal da HbA1c (%) na semana 24</b>	<b>Varição média corrigida para o placebo da HbA1c (%) na semana 24 (95% CI)</b>
Estudo 2301: vildagliptina 50 mg duas vezes por dia (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Estudo 2384: vildagliptina 50 mg duas vezes por dia (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
			* p< 0,05 para comparação versus placebo
<b>Ensaio com Associações</b>			
vildagliptina 50 mg duas vezes por dia + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
vildagliptina 50 mg por dia + glimepirida (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
vildagliptina 50 mg duas vezes por dia + pioglitazona (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
vildagliptina 50 mg duas vezes por dia + metformina + glimepirida (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
			* p< 0,05 para comparação versus placebo + comparador

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vildagliptina em todos os subgrupos da população pediátrica com diabetes *mellitus* tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após administração oral em jejum, a vildagliptina é rapidamente absorvida com picos de concentração plasmática máxima observados após 1,7 horas. A ingestão de alimentos atrasa ligeiramente a obtenção do pico máximo de concentração plasmática para 2,5 horas, mas não altera a exposição global (AUC). A administração de vildagliptina com alimentos resultou numa redução da C<sub>max</sub> (19%). No entanto, a magnitude da variação não é clinicamente significativa, pelo que Vipam pode ser administrado com ou sem alimentos. A biodisponibilidade absoluta é 85%.

### Distribuição

A ligação da vildagliptina às proteínas plasmáticas é baixa (9,3%) e é distribuída de forma igual entre o plasma e os glóbulos vermelhos. O volume médio de distribuição da vildagliptina no estado estacionário após administração endovenosa (V<sub>ss</sub>) é 71 litros, sugerindo distribuição extravascular.

## Biotransformação

O metabolismo é a principal via de eliminação da vildagliptina em seres humanos, representando 69% da dose. O principal metabolito (LAY 151) é farmacologicamente inativo e é o produto da hidrólise da metade ciano representando 57% da dose, seguida do glucuronido (BQS867) e dos produtos da hidrólise do amido (4% da dose). *In vitro*, dados e de estudos em microsomas renais humanos sugerem o rim como um dos principais órgãos que contribuem para a hidrólise da vildagliptina no seu principal metabolito inativo, LAY151. A DPP-4 contribui parcialmente para a hidrólise da vildagliptina com base num estudo *in vivo* utilizando ratos deficientes em DPP-4. A vildagliptina não é metabolizada de forma quantificável pelas enzimas CYP 450. Consequentemente não se prevê que a eliminação metabólica da vildagliptina seja afetada pela administração concomitantes de medicamentos que sejam inibidores e/ou indutores da CYP 450. Estudos *in vitro* demonstraram que a vildagliptina não inibe/induz as enzimas CYP 450. Assim, não é expectável que a vildagliptina afete a eliminação metabólica de medicamentos concomitantes metabolizados pela CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4/5.

## Eliminação

Após administração oral de vildagliptina [<sup>14</sup>C], aproximadamente 85% da dose foi excretada na urina e 15% da dose foi recuperada nas fezes. A excreção renal de vildagliptina inalterada representou 23% da dose após administração oral. Após administração intravenosa a indivíduos saudáveis, o total da eliminação plasmática e renal da vildagliptina é de 41 e 13 l/h, respetivamente. A semivida de eliminação média após administração intravenosa é aproximadamente 2 horas. A semivida de eliminação após administração oral é aproximadamente 3 horas.

## Linearidade / não linearidade

A C<sub>max</sub> da vildagliptina e a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) aumentaram de uma forma aproximadamente proporcional com as doses terapêuticas.

## Características de grupos específicos de doentes

### Sexo

Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da vildagliptina entre homens e mulheres saudáveis com uma grande variedade de idades e de índices de massa corporal (IMC). A inibição da DPP-4 pela vildagliptina não revela diferença entre os sexos.

### Idosos

Em idosos saudáveis (≥ 70 anos), a exposição global à vildagliptina (100 mg uma vez por dia) foi superior em 32%, com um aumento de 18% do pico de concentração máxima comparativamente com indivíduos jovens saudáveis (18-40 anos). Contudo, estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes. A inibição da DPP-4 pela vildagliptina não é afetada pela idade.

### Compromisso hepático

O efeito da insuficiência da função hepática na farmacocinética da vildagliptina foi estudado em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave com base nos valores da escala de *Child-Pugh* (de 6 para ligeira a 12 para grave) comparativamente com indivíduos saudáveis. A exposição à vildagliptina após administração única em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado foi diminuída (20% e 8%, respetivamente), enquanto que a exposição à vildagliptina em doentes com compromisso grave foi aumentada em 22%. A variação máxima (aumento ou redução) da exposição à vildagliptina é ~30%, o que não é considerado clinicamente relevante. Não houve correlação entre a gravidade da doença hepática e alterações na exposição à vildagliptina.

### Compromisso renal

Realizou-se um ensaio aberto, com doses múltiplas para avaliar a farmacocinética da dose terapêutica mínima de vildagliptina (50 mg uma vez por dia) em doentes com diversos graus de compromisso renal definidos pela depuração de creatinina (ligeiro: 50 a < 80 ml/min, moderado: 30 a > 50 ml/min e grave: < 30 ml/min) comparativamente com indivíduos saudáveis de controlo.

A AUC de vildagliptina aumentou, respetivamente, em média, 1,4, 1,7 e 2 vezes em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, comparativamente com indivíduos saudáveis. A AUC dos metabolitos LAY151 e BQS867 aumentou em média cerca de 1,5, 3 e 7 vezes em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente. A escassa informação disponível sobre doentes com doença renal terminal (DRT) indica que a exposição à vildagliptina é semelhante à dos doentes com compromisso renal grave. As concentrações de LAY151 foram aproximadamente 2 a 3 vezes superiores às dos doentes com compromisso renal grave.

A eliminação de vildagliptina por diálise foi reduzida (3% durante uma sessão de hemodiálise de 3-4 horas com início 4 horas após a administração).

### Grupos étnicos

A pouca informação disponível sugere que a raça não tem qualquer influência importante sobre a farmacocinética da vildagliptina.

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

Foram observados atrasos na condução intracardíaca dos impulsos elétricos em cães com uma dose sem-efeito de 15 mg/kg (7-vezes a exposição do ser humano com base na  $C_{max}$ ).

Observou-se acumulação de macrófagos alveolares no pulmão em ratos e ratinhos. A dose sem-efeito utilizada em ratos foi 25 mg/kg (5-vezes a exposição no ser humano com base na AUC) e em ratinhos 750 mg/kg (142-vezes a exposição do ser humano).

Em cães, foram observados sintomas gastrointestinais nomeadamente, fezes moles, fezes mucosas, diarreia e, nas doses mais altas, fezes sanguinolentas. Não foi determinado o nível sem-efeito.

A vildagliptina não foi mutagénica nos testes convencionais de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

Um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos não revelou indícios de efeitos adversos na fertilidade, performance reprodutiva ou desenvolvimento embrionário inicial atribuíveis à vildagliptina. A toxicidade embrio-fetal foi avaliada em ratos e coelhos. Observou-se um aumento na incidência de costelas onduladas em ratos associada à redução dos parâmetros de peso corporal materno, com uma dose sem-efeito de 75 mg/kg (10-vezes a exposição do ser humano). Em coelhos, registaram-se redução do peso dos fetos e alterações esqueléticas indicadoras de atraso no desenvolvimento apenas na presença de toxicidade materna grave, com uma dose sem-efeito de 50 mg/kg (9-vezes a exposição do ser humano). Foi efetuado um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos. Apenas foram observados resultados associados a toxicidade materna com  $\geq 150$  mg/kg e incluíram uma redução transitória do peso corporal e atividade motora reduzida na geração F1.

Foi efetuado um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos com doses orais até 900 mg/kg (aproximadamente 200 vezes a exposição do ser humano na dose máxima recomendada). Não se observaram aumentos na incidência de tumores atribuíveis à vildagliptina. Foi efetuado um outro estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratinhos com doses orais até 1.000 mg/kg. Observou-se um aumento de incidência de adenocarcinoma mamário e de hemangiossarcoma com uma dose sem efeito de 500 mg/kg (59-vezes a exposição do ser humano) e 100 mg/kg (16-vezes a exposição do ser humano), respetivamente. Não se considera que o aumento da incidência destes tumores em ratinhos represente um risco significativo para o ser humano com base na ausência de genotoxicidade da vildagliptina e do seu principal metabolito, a ocorrência de tumores apenas numa espécie e os elevados rácios de exposição sistémica em que os tumores foram observados.

Num estudo toxicológico de 13 semanas em macacos *cynomolgus*, registaram-se lesões na pele com doses  $\geq$  5 mg/kg/dia. Estas foram consistentemente localizadas nas extremidades (mãos, pés, orelhas e cauda). Com 5 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente à exposição AUC do ser humano na dose de 100 mg), apenas se observaram vesículas. Estas foram reversíveis apesar da manutenção da terapêutica e não estiveram associadas a anomalias histopatológicas. Observou-se pele friável e descamativa e ulcerações na cauda com alterações histopatológicas relacionadas nas doses  $\geq$  20 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição AUC do ser humano na dose de 100 mg). Observaram-se lesões necróticas da cauda com  $\geq$  80 mg/kg/dia. As lesões cutâneas não foram reversíveis nos macacos tratados com 160 mg/kg/dia durante um período de recuperação de 4 semanas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

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

Lactose (anidra)  
Celulose microcristalina  
Amido de milho parcialmente pré-gelatinizado  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

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

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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

Alumínio / Blisters de alumínio.

Disponível em embalagens contendo 14, 28, 56 ou 336 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>**

Não existem requisitos especiais.

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

Lifewell Pharmaceutical & Healthcare, Lda.  
Largo da Feira dos 27, n° 498  
3700-786 Nogueira do Cravo  
Portugal

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

N.º de registo: 5843974 - Vipam 50 mg – 14 comprimidos revestidos por película  
N.º de registo: 5844006 - Vipam 50 mg – 28 comprimidos revestidos por película  
N.º de registo: 5844014 - Vipam 50 mg – 56 comprimidos revestidos por película  
N.º de registo: 5844022 - Vipam 50 mg – 336 comprimidos revestidos por película

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

Data da primeira autorização: 9 de setembro de 2022

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

09/2022

