

**GALVUS MET®**

vildagliptina + cloridrato de metformina

**APRESENTAÇÕES**

Galvus Met® 50 mg/850 mg ou 50 mg/1.000 mg – embalagens contendo 14 comprimidos revestidos.

Galvus Met® 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1.000 mg – embalagens contendo 56 comprimidos revestidos.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 500 mg de cloridrato de metformina.

Excipientes: hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Excipientes: hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina e 1.000 mg de cloridrato de metformina.

Excipientes: hiprolose, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM):

Galvus Met® é indicado como adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes cuja glicemia não está adequadamente controlada com cloridrato de metformina ou vildagliptina em monoterapia ou naqueles já tratados com vildagliptina mais cloridrato de metformina em combinação livre.

Galvus Met® é indicado em combinação com sulfonilureia (SU) (ou seja, terapia de combinação tripla) como um adjuvante à dieta e ao exercício em pacientes inadequadamente controlados com metformina ou sulfonilureia.

Galvus Met® é indicado como complemento à insulina como um adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes cuja dose estável de insulina e metformina sozinhas não fornecem controle glicêmico adequado.

Galvus Met® também é indicado como terapia inicial em pacientes com T2DM quando este não é adequadamente controlado apenas com dieta e exercício físico, desde que os pacientes apresentem HbA<sub>1c</sub> acima de 6,5%.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Não foram conduzidos estudos clínicos de eficácia com Galvus Met®. No entanto, para os componentes em separado, foi estabelecida a eficácia e segurança e sua coadministração foi avaliada para eficácia e segurança em dois estudos clínicos. Nesses estudos clínicos estabeleceram-se os benefícios da vildagliptina quando associada a pacientes com controle inadequado do diabetes mellitus tipo 2 enquanto tratados com o cloridrato de metformina.

Em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, cuja hiperglicemia estava inadequadamente controlada com a dose máxima de cloridrato de metformina em monoterapia, a adição de vildagliptina (50 mg uma vez ao dia ou 100 mg em doses divididas) por 24 semanas levou a uma redução estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> e aumento da proporção de pacientes que atingiu redução de pelo menos 0,7% na HbA<sub>1c</sub>, quando comparados aos pacientes que continuaram com cloridrato de metformina em monoterapia. O valor inicial de HbA<sub>1c</sub> (%) médio do grupo era de 8,3% (placebo mais cloridrato de metformina) a 8,4% (em ambos os grupos vildagliptina mais cloridrato de metformina). A vildagliptina combinada ao cloridrato de metformina resultou em uma redução adicional média estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> comparada ao placebo (diferença entre os grupos de -0,7% a -1,1% para 50 mg e 100 mg de vildagliptina, respectivamente). A proporção de pacientes que atingiu uma diminuição clinicamente significativa e robusta na HbA<sub>1c</sub> (definida como uma diminuição  $\geq 0,7\%$  da medida inicial) foi estatisticamente significativa e maior em ambos os grupos de vildagliptina mais cloridrato de metformina (46% e 60%, respectivamente) quando comparados ao grupo cloridrato de metformina mais placebo (20%). Os pacientes com a combinação de vildagliptina mais cloridrato de metformina não apresentaram uma alteração significativa no peso corpóreo quando comparados à medida inicial. Após 24 semanas, houve uma diminuição em relação à medida inicial, tanto da pressão sanguínea sistólica quanto da diastólica nos grupos tratados com vildagliptina combinada ao cloridrato de metformina. As variações médias a partir do início foram -2,0/-0,8 mmHg, -3,5/-2,2 mmHg e -0,8/-0,1 mmHg em pacientes recebendo cloridrato de metformina combinado à vildagliptina 50 mg ao dia, vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia ou placebo, respectivamente. A incidência de eventos adversos gastrointestinais foi de 10% a 15% nos grupos de vildagliptina mais

cloridrato de metformina quando comparada a 18% do grupo de cloridrato de metformina mais placebo<sup>1</sup>. O efeito da vildagliptina em combinação ao cloridrato de metformina foi avaliado em outro estudo clínico, duplo-cego, placebo-controlado com duração total de 52 semanas (estudo principal de 12 semanas seguido de 40 semanas de extensão) envolvendo 132 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com doses estáveis de cloridrato de metformina (1.500 mg a 3.000 mg diários). A adição da vildagliptina (50 mg uma vez ao dia) ao cloridrato de metformina resultou em uma redução adicional estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub> média (-0,6%) em relação à medida inicial e ao placebo mais cloridrato de metformina (+0,1%) no final do intervalo de 12 semanas (valor inicial médio da HbA<sub>1c</sub> de 7,7% e 7,9%, respectivamente). Desses pacientes, 71 continuaram na terapia com cloridrato de metformina combinada à vildagliptina ou ao placebo por um período adicional de 40 semanas (extensão placebo-controlado, duplo-cego). Na 52ª semana, a alteração média em relação à medida inicial de HbA<sub>1c</sub> foi maior, estatisticamente significativa e mantida nos pacientes com vildagliptina (50 mg) mais cloridrato de metformina contra os pacientes que continuaram com o cloridrato de metformina em monoterapia (diferença entre os grupos -1,1%), indicando um efeito durável no controle glicêmico. Enquanto, o controle glicêmico no grupo recebendo cloridrato de metformina mais placebo se deteriorou ao longo do estudo<sup>1</sup>.

Em um estudo de 24 semanas (LAF2354), vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) foi comparada à pioglitazona (30 mg uma vez ao dia) em pacientes controlados inadequadamente com metformina. Reduções médias a partir da HbA<sub>1c</sub> inicial de 8,4% foram de -0,9% com a adição vildagliptina à metformina e de -1,0% com a adição da pioglitazona à metformina. O decréscimo foi maior (-1,5%) em pacientes com HbA<sub>1c</sub> inicial > 9,0% em ambos os grupos de tratamento. Pacientes que receberam pioglitazona associada à metformina tiveram aumento no peso de 1,9 kg. Pacientes que receberam vildagliptina em associação à metformina tiveram aumento de peso de 0,3 kg. No estudo de extensão de 28 semanas, os resultados de redução de HbA<sub>1c</sub> foram similares entre grupos de tratamento e diferenças no peso corpóreo foram aumentadas<sup>2</sup>.

Em estudo de 2 anos de duração (LAF2308), a vildagliptina (100 mg/dia) foi comparada à glimepirida (até 6 mg/dia) em pacientes tratados com metformina. Após 1 ano, reduções médias na HbA<sub>1c</sub> foram -0,4% com vildagliptina associada à metformina e -0,5% com glimepirida associada à metformina. Houve redução de 0,2 kg quando a vildagliptina foi adicionada ao tratamento com metformina e aumento de 1,6 kg com a adição de glimepirida. A incidência de hipoglicemia foi significativamente mais baixa no grupo da vildagliptina (1,7%) comparado ao grupo da glimepirida (16,2%). Ao final do estudo (2 anos), a HbA<sub>1c</sub> foi similar aos valores basais em ambos os grupos de tratamento e as mudanças no peso corpóreo e diferenças na hipoglicemia foram mantidas<sup>3</sup>.

Em estudo de 52 semanas (LAF237A2338), vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) foi comparada à gliclazida (até 320 mg/dia) em pacientes controlados inadequadamente com metformina. Após 1 ano, as reduções médias na HbA<sub>1c</sub> foram de -0,81% com adição da vildagliptina à metformina (linha de base média de HbA<sub>1c</sub> de 8,4%) e de -0,85% com adição da gliclazida à metformina (linha de base média de HbA<sub>1c</sub> de 8,5%); dados estatísticos não inferiores foram encontrados. A variação do peso corpóreo com vildagliptina foi de +0,1 kg comparado ao ganho de peso de +1,4 kg com gliclazida. O número de pacientes que sofreram eventos hipoglicêmicos foi o mesmo nos dois grupos tratados, entretanto, o número de pacientes que sofreram dois ou mais eventos hipoglicêmicos foi maior no grupo metformina + gliclazida (0,8%) do que no grupo metformina + vildagliptina (0,2%)<sup>4</sup>.

Em estudo de 24 semanas (LAF237A2302), a eficácia da combinação de dose fixa de vildagliptina e metformina (titulado gradualmente até uma dose de 50 mg/500 mg duas vezes ao dia ou 50 mg/1.000 mg duas vezes ao dia) como terapia inicial em pacientes que nunca tomaram os fármacos foi avaliada. As reduções médias na HbA<sub>1c</sub> foram significativamente maiores com a terapia combinada de vildagliptina + metformina comparado com a monoterapia. Vildagliptina/metformina 50 mg/1.000 mg duas vezes ao dia reduziram a HbA<sub>1c</sub> em -1,82% e vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg duas vezes ao dia reduziram em -1,61% de uma linha de base média HbA<sub>1c</sub> de 8,6%. A redução na HbA<sub>1c</sub> observada em pacientes com linha de base ≥ 10,0% foi maior. O peso corpóreo reduziu-se em todos os grupos, com uma redução média de -1,2 kg para ambas as combinações de vildagliptina + metformina. A incidência de hipoglicemia foi similar entre os grupos tratados (0% nas combinações de vildagliptina + metformina e 0,7% para cada monoterapia)<sup>5</sup>.

Um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego de cinco anos (VERIFY) foi conduzido em pacientes com diabetes tipo 2 para avaliar a durabilidade de uma terapia de combinação precoce com vildagliptina e metformina (N = 998) contra monoterapia inicial padrão com metformina seguida por combinação com vildagliptina (grupo de tratamento sequencial) (N = 1003) em pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2. O início de um regime de combinação precoce de vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia mais metformina resultou em uma redução estatisticamente e clinicamente significativa no risco relativo para "tempo para confirmação da falha do tratamento inicial" (valor de HbA<sub>1c</sub> ≥ 7%) vs monoterapia com metformina em pacientes com T2DM que nunca tomaram o fármaco ao longo da duração do estudo de 5 anos. A incidência de falha do tratamento inicial (valor de HbA<sub>1c</sub> ≥ 7%) foi de 429 (43,6%) pacientes no grupo de tratamento combinado e 614 (62,1%) pacientes no grupo de tratamento sequencial (HR [IC 95%]: 0,51 [0,45, 0,58]; p <0,01).<sup>17</sup>

Uma HbA<sub>1c</sub> consistentemente mais baixa foi observada com o grupo de tratamento combinado em comparação com o grupo de tratamento sequencial ao longo da duração do estudo. Uma abordagem de tratamento de combinação precoce com vildagliptina mais metformina em pacientes com diabetes tipo 2 recentemente diagnosticados melhorou

significativamente e consistentemente a durabilidade glicêmica em longo prazo em comparação com o tratamento sequencial. A incidência de eventos adversos (EA) foi comparável entre os grupos de tratamento (83,5% no grupo de terapia combinada inicial vs. 83,2% no grupo de tratamento sequencial, respectivamente). A proporção de pacientes recém-diagnosticados que apresentaram eventos hipoglicêmicos durante todo o estudo foi baixa em ambos os grupos de tratamento (1,1% no grupo de combinação precoce e 0,6% no grupo de tratamento sequencial). Ambos os grupos de tratamento relataram complicações microvasculares ou macrovasculares em uma proporção comparável de pacientes (30,5% dos pacientes no grupo de combinação precoce e 33,1% dos pacientes no grupo de tratamento sequencial). O perfil geral de segurança e tolerabilidade foi semelhante entre as abordagens de tratamento, sem resultados inesperados de segurança relatados.<sup>17</sup>

Um estudo de 24 semanas randomizado, duplo-cego, placebo-controlado foi conduzido em 449 pacientes para avaliar a eficácia e segurança de vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) em combinação com uma dose estável basal ou pré-misturada de insulina (dose diária média de 41 U) com (N=276) ou sem (N=173) metformina concomitante. Vildagliptina em combinação com insulina diminuiu significativamente a HbA<sub>1c</sub> comparado ao placebo: Na população geral, a redução média ajustada para placebo de uma linha de base média 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 de HbA<sub>1c</sub> ajustada para placebo de foi -0,63% e -0,84%, respectivamente. A incidência de hipoglicemia na população geral foi de 8,4% e 7,2% nos grupos de vildagliptina e placebo, respectivamente. Alterações no peso corpóreo foram de +0,2 kg e -0,7 kg nos grupos de vildagliptina e placebo, respectivamente<sup>6</sup>.

Um estudo de 24 semanas randomizado, duplo-cego, placebo-controlado foi conduzido em 318 pacientes para avaliar a eficácia e segurança de vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) em combinação com metformina ( $\geq 1.500$  mg diários) e glimepirida ( $\geq 4$  mg diários). Vildagliptina em combinação com metformina e glimepirida diminuiu significativamente a HbA<sub>1c</sub> comparada com o placebo: a redução média ajustada para placebo de uma linha de base média de HbA<sub>1c</sub> de 8,8% foi de -0,76%<sup>7</sup>.

### **vildagliptina**

Mais de 15.000 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 participaram de estudos clínicos, duplo-cego, placebo- ou ativo-controlados até mais de 2 anos de duração de tratamento. Nesses estudos, a vildagliptina foi administrada a mais de 9.000 pacientes em doses diárias de 50 mg, 50 mg duas vezes ao dia ou 100 mg uma vez ao dia. Mais de 5.000 pacientes homens e mais de 4.000 pacientes mulheres receberam vildagliptina 50 mg uma vez ao dia ou 100 mg uma vez ao dia. Mais de 1.900 pacientes recebendo vildagliptina 50 mg uma vez ao dia ou 100 mg uma vez ao dia, tinham idade  $\geq 65$  anos. Nesses estudos, a vildagliptina foi administrada como monoterapia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sem tratamento antidiabético prévio ou em combinação em pacientes não controlados adequadamente por outros medicamentos antidiabéticos<sup>8,9,10</sup>.

No geral, a vildagliptina melhorou o controle glicêmico quando administrada em monoterapia ou em combinação com o cloridrato de metformina. A mensuração da eficácia do fármaco foi comprovada através da redução clinicamente relevante da HbA<sub>1c</sub> e da glicemia de jejum desde o início até o final do estudo. Quando administrada como monoterapia ou em combinação com o cloridrato de metformina nos estudos de mais de 52 semanas de duração, essa melhora na homeostase da glicose foi durável<sup>11,12</sup>.

Um estudo de 52 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, foi conduzido em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca congestiva (NYHA classe I-III) para avaliar o efeito de vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia (N=128) comparado ao placebo (N=126) na função de ejeção ventricular esquerda (FEVE). A vildagliptina não esteve associada com a alteração na fração ventricular esquerda ou agravamento da ICC pré-existente. Os eventos cardiovasculares adjudicados foram em geral equilibrados. Houve ligeiramente mais eventos cardíacos em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA classe III tratados com vildagliptina comparado ao placebo. Entretanto, houve desequilíbrio no risco CV inicial favorecendo o placebo e o número de eventos foi baixo, impossibilitando conclusões seguras. A vildagliptina diminuiu significativamente a HbA<sub>1c</sub> comparada ao placebo (diferença de 0,6%) de uma média inicial de 7,8%. A incidência de hipoglicemia na população em geral foi 4,7% e 5,6% nos grupos vildagliptina e placebo, respectivamente<sup>13</sup>.

### **Risco cardiovascular**

Foi realizada uma meta-análise de eventos cardiovasculares independente e prospectivamente adjudicados de 25 estudos clínicos fase III com até mais de 2 anos de duração. Envolveu 8.956 pacientes com diabetes tipo 2 tratados com vildagliptina e mostrou que o tratamento com vildagliptina não foi associado com um aumento no risco cardiovascular. O desfecho composto de eventos cardio- e cerebrovascular (CCV) adjudicados [síndrome coronariana aguda (SCA), acidente vascular encefálico ou morte CCV], foi semelhante para vildagliptina versus ativos combinados e placebos comparadores [relação de risco de Mantel-Haenszel de 0,84 (95% de intervalo de confiança, 0,63-1,12)] sustentando a

segurança cardiovascular de vildagliptina. No total, 99 dos 8.956 pacientes relataram um evento no grupo vildagliptina versus 91 de 6.061 pacientes no grupo comparador<sup>14, 15</sup>.

### **cloridrato de metformina**

O estudo randomizado prospectivo (UKPDS) estabeleceu os benefícios em longo prazo do controle glicêmico intensivo do diabetes mellitus tipo 2. A análise dos resultados em pacientes com sobrepeso tratados com cloridrato de metformina após falha da dieta sozinha mostrou:

- redução significativa no risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo com cloridrato de metformina (29,8 eventos/1.000 pacientes-ano) contra dieta sozinha (43,3 eventos/1.000 pacientes-ano),  $p=0,0023$ , e contra os grupos da combinação de sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 eventos/1.000 pacientes-ano),  $p=0,0034$ ;
- redução significativa no risco absoluto da mortalidade relacionada ao diabetes mellitus tipo 2: cloridrato de metformina 7,5 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta sozinha 12,7 eventos/1.000 pacientes-ano,  $p=0,017$ ;
- redução significativa no risco absoluto da mortalidade geral: cloridrato de metformina 13,5 eventos/1.000 pacientes-ano contra dieta sozinha 20,6 eventos/1.000 pacientes-ano ( $p=0,011$ ), e contra os grupos da combinação de sulfonilureia e insulina em monoterapia 18,9 eventos/1.000 pacientes-ano ( $p=0,021$ )<sup>16</sup>;
- redução significativa no risco absoluto de infarto do miocárdio: cloridrato de metformina 11 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta sozinha 18 eventos/1.000 pacientes-ano ( $p=0,01$ )<sup>16</sup>.

### **Referências Bibliográficas**

1. Summary of Clinical Overview: Vildagliptin and metformin fixed combination tablets for the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. Nov 06.
2. CLAF237A2354: A multicenter, double-blind, randomized, active-controlled study to assess the efficacy of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid to pioglitazone 30 mg qd as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy followed by a 28-weeks, single-blind period to further assess the safety of each treatment combination.
3. CLAF237A2308: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active Controlled Study to Compare the Long-Term Effect of Treatment with LAF237 50 mg bid to Glimepiride up to 6 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy.
4. CLAF237A2338: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Controlled Study to Compare the Effect of 52 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to gliclazide up to 320 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy.
5. CLMF237A2302: A Randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to compare the effect of 24 weeks treatment with a fixed combination therapy of vildagliptin and metformin to the individual monotherapy components in drug naïve patients with type 2 diabetes.
6. CSR study LAF 23135: A 24-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of vildagliptin 50mg bid as an add-on therapy to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus.
7. CSR study LAF 23152: A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes.
8. Summary of Clinical Efficacy in type 2 diabetes *mellitus* (monotherapy and add-on combination therapy. 6 January 2006.
9. Executive Summary and Introduction, Supplemental International Registration Dossier. Apr 07.
10. Clinical Overview - Addendum – CDS Update. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ, USA. Jan 09.

11. A randomised, open-label, cross-over study to estimate the absolute bioavailability of LAF237 in healthy volunteers. Clinical study report LAF237 2325. 20 Dec 04.
12. Clinical Expert Statement to support Novartis Core Data Sheet: Section 4.8. 03 Dec 07.
13. CSR study LAF 23118.
14. 2.5 Clinical Overview – Clinical overview addendum – vildagliptin in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure NYHA class I-III. Novartis. Dec 2012.
15. 2.5 Clinical Overview- Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information– Removal of reference to transient ischemic attack in Section 12. Clinical Studies. Novartis. 30 Oct 2013.
16. Glucophage SmPC, Merck Pharmaceuticals, UK, 2004.
17. 2.5 Clinical Overview- Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Clinical Studies. Novartis. 10-Jun-2020

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Grupo farmacoterapêutico**

Medicamentos usados na diabetes, combinações de medicamentos orais para diminuição de glicose no sangue. Código ATC: A10BD08.

#### **Mecanismo de ação**

Galvus Met<sup>®</sup> combina dois agentes anti-hiperglicêmicos com diferentes mecanismos de ação para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2: a vildagliptina, um membro da DPP-4 (dipeptidil-peptidase-4) da classe dos inibidores e cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas.

A vildagliptina, um membro da classe dos ativadores das ilhotas pancreáticas, é um inibidor potente e seletivo da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) que melhora o controle glicêmico. A inibição da DPP-4 pela vildagliptina resulta em um aumento nos níveis endógenos dos hormônios conhecidos como incretinas, GLP-1 (peptídeo glucagon símile 1) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente) tanto no jejum quanto no pós-prandial.

O cloridrato de metformina diminui a produção hepática de glicose, a absorção intestinal da glicose e aumenta a sensibilidade à insulina através do aumento da captação e da utilização periférica da glicose.

O cloridrato de metformina estimula a síntese intracelular do glicogênio, através da ação sobre a glicogênio sintase e aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de membranas de glicose (GLUT-1 e GLUT-4).

#### **Farmacodinâmica**

##### **- Galvus Met<sup>®</sup>**

A eficácia e a segurança dos componentes separados foram previamente estabelecidas e a coadministração dos componentes separados foram avaliadas quanto à eficácia e à segurança em estudos clínicos. Estes estudos clínicos estabeleceram um benefício adicional de vildagliptina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlada durante a terapia com cloridrato de metformina (vide “Resultados de eficácia”).

##### **- vildagliptina**

A administração da vildagliptina resulta em uma rápida e completa inibição da atividade da DPP-4. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a administração de vildagliptina leva a inibição da atividade enzimática da DPP-4 por um período de 24 horas.

Através do aumento dos níveis endógenos dessas incretinas, a vildagliptina intensifica a sensibilidade das células beta à glicose, resultando na melhora da secreção da insulina glicose-dependente. O tratamento do diabetes mellitus tipo 2 com 50 a 100 mg diários melhorou significativamente os marcadores da função das células beta. O nível de melhora da função da célula beta é dependente do grau inicial de sua insuficiência; em indivíduos não diabéticos (glicemia normal), a vildagliptina não estimula a secreção de insulina ou reduz a glicemia.

Através do aumento endógeno nos níveis de GLP-1, a vildagliptina melhora a sensibilidade das células alfa à glicose, resultando em uma secreção de glucagon glicose-apropriada. A redução inapropriada de glucagon durante as refeições atenua a resistência insulínica.

O aumento da relação insulina/glucagon na hiperglicemia, devido ao aumento nos níveis das incretinas, resulta na diminuição da produção hepática de glicose no jejum e pós-prandial, levando a redução da glicemia.

O efeito do aumento dos níveis de GLP-1 sobre o retardo do esvaziamento gástrico não é observado no tratamento com a vildagliptina. Adicionalmente, foi observada uma redução na lipemia pós-prandial não mediada pelo efeito da vildagliptina sobre as incretinas e sua ação sobre a melhora da função da ilhota pancreática.

#### **- cloridrato de metformina**

O cloridrato de metformina melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, diminuindo tanto a glicemia de jejum quanto a pós-prandial. Ao contrário das sulfonilureias, o cloridrato de metformina não causa hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 nem em pessoas não diabéticas (exceto em circunstâncias especiais) e não causa hiperinsulinemia. Com a terapia com cloridrato de metformina, a secreção de insulina permanece inalterada enquanto os níveis de insulina no jejum e a resposta à insulina plasmática durante o dia podem, na verdade, diminuir.

Em humanos, o cloridrato de metformina tem efeitos favoráveis ao metabolismo de lipídeos, independente da sua ação sobre a glicemia, como demonstrado pelo uso de doses terapêuticas em estudos clínicos controlados de médio ou longo prazo: o cloridrato de metformina reduz os níveis de colesterol total, LDL e triglicérides.

### **Farmacocinética**

#### **- Absorção**

##### **Galvus Met®**

Nos estudos de bioequivalência de Galvus Met® com as três concentrações (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg e 50 mg/1.000 mg) contra a combinação livre dos comprimidos de vildagliptina e cloridrato de metformina nas doses correspondentes, a área sob a curva (ASC) e a concentração máxima ( $C_{máx}$ ) tanto da vildagliptina quanto do cloridrato de metformina dos comprimidos de Galvus Met® demonstraram ser bioequivalentes aos comprimidos em combinação livre.

A alimentação não afeta a extensão ou a taxa de absorção da vildagliptina de Galvus Met®. O  $C_{máx}$  e ASC do cloridrato de metformina de Galvus Met® foram diminuídos de 26% e 7%, respectivamente, quando administrados com alimento. A absorção do cloridrato de metformina foi também retardada como refletido no  $T_{máx}$  (2,0 a 4,0 horas) quando administrado com alimento. Essas alterações no  $C_{máx}$  e ASC são consistentes, mas menores do que aquelas observadas quando o cloridrato de metformina foi administrado sozinho sob condição de alimentação. O efeito do alimento sobre a farmacocinética dos componentes vildagliptina e cloridrato de metformina de Galvus Met® foram similares à farmacocinética da vildagliptina e do cloridrato de metformina quando administrados isoladamente com a refeição.

#### **vildagliptina**

Após a administração oral no jejum, a vildagliptina é rapidamente absorvida com o pico de concentração plasmática observado a 1,75 horas. A coadministração com alimento diminui levemente a taxa de absorção da vildagliptina, caracterizada pela diminuição de 19% no pico e atraso no tempo do pico da concentração plasmática de 2,5 horas. Não há alteração na extensão de absorção e o alimento não altera a exposição total (ASC).

#### **cloridrato de metformina**

A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de cloridrato de metformina de 500 mg administrados durante o jejum é aproximadamente 50-60%. Estudos utilizando doses únicas de cloridrato de metformina de 500 a 1.500 mg e 850 a 2.550 mg, indicaram que não há proporcionalidade entre a dose e a biodisponibilidade da medicação e isso está mais relacionado à absorção diminuída do que a uma alteração na eliminação. Os alimentos diminuem a extensão e retardam levemente a absorção do cloridrato de metformina, conforme demonstrado pelo pico de concentração plasmática média ( $C_{máx}$ ) aproximadamente 40% menor, uma área sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo (ASC) 25% menor e um tempo de pico de concentração plasmática ( $T_{máx}$ ) prolongado por 35 minutos quando administrado um comprimido de 850 mg de cloridrato de metformina em dose única com alimento comparado com a administração do mesmo comprimido sob condições de jejum. A relevância clínica dessa diminuição é desconhecida.

#### **-Distribuição**

##### **vildagliptina**

A ligação da vildagliptina às proteínas plasmáticas é baixa (9,3%) e a vildagliptina é distribuída igualmente entre o plasma e os eritrócitos. O volume médio de distribuição da vildagliptina no estado de equilíbrio após a administração intravenosa ( $V_{ss}$ ) é 71 litros, sugerindo uma distribuição extravascular.

#### **cloridrato de metformina**

O volume de distribuição aparente (V/F) do cloridrato de metformina após doses únicas orais de 850 mg é, em média, de

654 ± 358 litros. A fração do cloridrato de metformina ligado às proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante, ao contrário das sulfonilureias, que se ligam em 90% às proteínas. O cloridrato de metformina se compartimentaliza nos eritrócitos ao longo do tempo. Nas doses terapêuticas usuais, as concentrações plasmáticas do cloridrato de metformina no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 24-48 horas e são geralmente < 1 micrograma/mL. Durante estudos clínicos controlados com cloridrato de metformina, os níveis plasmáticos máximos não excederam 5 microgramas/mL, mesmo nas doses máximas.

#### **- Biotransformação/metabolismo**

##### **vildagliptina**

O metabolismo é a principal rota de eliminação da vildagliptina em humanos, totalizando 69% da dose. O principal metabólito, LAY151, é farmacologicamente inativo e é um produto de hidrólise da metade ciano, correspondendo a 57% da dose, seguido pelo produto da hidrólise da amida (4% da dose). A DPP-4 contribui parcialmente para a hidrólise da vildagliptina conforme demonstrado em um estudo in-vivo utilizando ratos deficientes da DPP-4. A vildagliptina não é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 em extensão quantificável. Estudos in-vitro demonstraram que a vildagliptina não inibe ou induz as enzimas do citocromo P450.

##### **cloridrato de metformina**

A metformina é excretada sem alteração na urina. Não foram identificados metabólitos em humanos.

#### **- Eliminação**

##### **vildagliptina**

Após a administração oral de vildagliptina-[<sup>14</sup>C], aproximadamente 85% da dose é excretada na urina e 15% da dose é recuperada nas fezes. A excreção renal da vildagliptina não transformada corresponde a 23% da dose após a administração oral. Após uma administração intravenosa a voluntários saudáveis, a depuração plasmática total e renal da vildagliptina são 41 litros/hora e 13 litros/hora, respectivamente. A meia-vida média de eliminação após administração oral é aproximadamente 3 horas e é independente da dose.

##### **cloridrato de metformina**

Estudos com doses únicas intravenosas em voluntários normais demonstraram que o cloridrato de metformina é excretado inalterado na urina e não sofre metabolização hepática (nenhum metabólito foi identificado em humanos) nem excreção biliar. A depuração renal é aproximadamente 3,5 vezes maior do que a depuração da creatinina, indicando que a secreção tubular é a rota principal de eliminação. Após a administração oral, nas primeiras 24 horas aproximadamente 90% do fármaco absorvido é eliminado via renal, com uma meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida de eliminação é aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa eritrocitária seja um compartimento de distribuição.

#### **- Linearidade**

A vildagliptina é rapidamente absorvida com uma biodisponibilidade oral absoluta de 85%. O pico de concentração plasmática para a vildagliptina e a área sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo (ASC) aumentaram aproximadamente de maneira proporcional à dose dentro da faixa de dose terapêutica.

#### **Populações especiais**

##### **- Gênero**

##### **vildagliptina**

Não foi observada nenhuma diferença na farmacocinética da vildagliptina entre voluntários homens e mulheres, com uma ampla diversidade na faixa etária e índice de massa corpórea (IMC). A inibição da DPP-4 pela vildagliptina não foi afetada pelo gênero.

##### **cloridrato de metformina**

Os parâmetros farmacocinéticos do cloridrato de metformina não foram significativamente diferentes entre voluntários normais e pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando analisados de acordo com o gênero (homens = 19, mulheres = 16). Similarmente, em estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o efeito anti-hiperglicemiante do cloridrato de metformina foi comparável em homens e mulheres.

#### **- Obesidade**

##### **vildagliptina**

O IMC parece não afetar os parâmetros farmacocinéticos da vildagliptina. A inibição da DPP-4 pela vildagliptina não foi

afetada pelo IMC.

#### **- Insuficiência hepática**

##### **vildagliptina**

Os efeitos da insuficiência hepática na farmacocinética da vildagliptina foram estudados em voluntários com insuficiência hepática leve, moderada e grave, baseada na escala Child-Pugh (de 6 para leve a 12 para grave), e comparados aos de voluntários com função hepática normal. A exposição à dose única de vildagliptina (100 mg) em voluntários com insuficiência hepática leve a moderada foi diminuída (20% e 8%, respectivamente), enquanto a exposição à vildagliptina em voluntários com insuficiência hepática grave foi aumentada em 22%. A alteração máxima (aumento ou diminuição) na exposição à vildagliptina é ~30%, o que não é considerado clinicamente relevante. Não houve correlação entre a gravidade da insuficiência hepática e as alterações na exposição à vildagliptina.

O uso da vildagliptina não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática, incluindo pacientes com ALT ou AST > 2,5 vezes o LSN anteriormente ao tratamento.

#### **cloridrato de metformina**

Nenhum estudo de farmacocinética foi conduzido com o cloridrato de metformina em pacientes com insuficiência hepática.

#### **- Insuficiência renal**

##### **vildagliptina**

A ASC da vildagliptina aumentou em média 1,4, 1,7 e 2 vezes em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis. A ASC dos metabólitos LAY151 aumentou 1,6, 3,2 e 7,3 vezes e a de BQS867 aumentou 1,4, 2,7 e 7,3 vezes em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, em comparação com voluntários saudáveis. Dados limitados de pacientes com doença renal terminal indicam que a exposição a vildagliptina é semelhante àquela de pacientes com insuficiência renal grave. As concentrações de LAY151 em pacientes com insuficiência renal terminal foi de aproximadamente 2-3 vezes maior do que em pacientes com insuficiência renal grave.

A vildagliptina foi removida de forma limitada por hemodiálise (3% em uma sessão de hemodiálise de 3-4 horas, iniciada 4 horas após a dose).

#### **cloridrato de metformina**

Em pacientes com função renal diminuída (baseada na medida da depuração de creatinina), a meia-vida plasmática e sanguínea do cloridrato de metformina é prolongada e a depuração renal é diminuída proporcionalmente à redução da depuração da creatinina.

#### **- Pacientes geriátricos**

##### **vildagliptina**

Em voluntários saudáveis idosos ( $\geq 70$  anos), a exposição total à vildagliptina (100 mg uma vez ao dia) foi aumentada em 32% com elevação de 18% no pico da concentração plasmática quando comparada a de voluntários saudáveis jovens (18 a 40 anos). Essas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. A inibição da DPP-4 pela vildagliptina não foi afetada pela idade nos grupos etários estudados.

#### **cloridrato de metformina**

Dados limitados dos estudos controlados de farmacocinética do cloridrato de metformina em voluntários idosos saudáveis sugerem que a depuração plasmática total do cloridrato de metformina é diminuída, a meia-vida prolongada e  $C_{m\acute{a}x}$  aumentado, quando comparados a voluntários jovens saudáveis. Com esses dados, aparentemente a alteração na farmacocinética do cloridrato de metformina relacionada à idade é primariamente devida a uma alteração na função renal. Galvus Met<sup>®</sup> não deve ser iniciado em pacientes  $\geq 80$  anos de idade a menos que a medida da depuração de creatinina demonstre que a função renal não está reduzida.

#### **- Pacientes pediátricos**

Não há dados de farmacocinética disponíveis.

#### **- Grupos étnicos**

##### **vildagliptina**

Não houve evidências de que a etnia afete a farmacocinética da vildagliptina.

#### **cloridrato de metformina**

Não foram realizados estudos dos parâmetros farmacocinéticos de acordo com a raça. Em estudos clínicos controlados do cloridrato de metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o efeito anti-hiperglicêmico foi comparável em Brancos (N=249), Negros (N=51) e Hispânicos (N=24).

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

#### **Hipersensibilidade**

Galvus Met<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à vildagliptina, ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”).

#### **Insuficiência renal**

Galvus Met<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com insuficiência renal [detectado p.ex.: pelos níveis de creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL ( $> 135$  micromol/L) em homens e  $\geq 1,4$  mg/dL ( $> 110$  micromol/L) em mulheres ou pela depuração anormal de creatinina], que podem também resultar de condições como choque cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e septicemia (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

#### **Insuficiência cardíaca congestiva**

Galvus Met<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com insuficiência cardíaca congestiva necessitando de tratamento farmacológico (vide “Advertências e precauções”).

#### **Acidose metabólica**

Galvus Met<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, acidose lática com ou sem coma. A cetoacidose diabética deve ser tratada com insulina.

#### **Estudos radiológicos**

Galvus Met<sup>®</sup> deve ser temporariamente descontinuado em pacientes que se submeterão a estudos radiológicos envolvendo a administração intravascular de materiais de contraste iodados, uma vez que o uso de tais produtos pode resultar em alterações agudas da função renal (vide “Advertências e precauções”).

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Galvus Met<sup>®</sup>**

Galvus Met<sup>®</sup> não é um substituto da insulina em pacientes insulino-dependentes. Galvus Met<sup>®</sup> não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

#### **vildagliptina**

##### **- Insuficiência hepática**

A vildagliptina não é recomendada em pacientes com insuficiência hepática incluindo pacientes com ALT ou AST  $> 2,5$  vezes o LSN anteriormente ao tratamento.

##### **- Monitoramento de enzimas hepáticas**

Casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) foram relatados com vildagliptina. Nesses casos, os pacientes foram geralmente assintomáticos sem nenhuma seqüela clínica e os testes de função hepática (TFH) retornaram ao normal após a descontinuação do tratamento. TFH devem ser realizados antes do início do tratamento com Galvus Met<sup>®</sup>. TFH devem ser monitorados durante o tratamento com Galvus Met<sup>®</sup> em intervalos de três meses durante o primeiro ano e depois periodicamente. Pacientes que desenvolverem aumento dos níveis das transaminases devem ser monitorados com uma segunda avaliação da função hepática para confirmar o achado e seguimento até que a(s) anormalidade(s) retorne(m) ao normal. Se um aumento de 3 vezes ou mais o LSN da AST ou ALT persistir, é recomendado que se interrompa o tratamento com Galvus Met<sup>®</sup>. Pacientes que desenvolveram icterícia ou outros sinais sugestivos de disfunção hepática devem descontinuar o tratamento e contatar o médico imediatamente. Após o tratamento com Galvus Met<sup>®</sup> e TFH normalizados, Galvus Met<sup>®</sup> não deve ser reiniciado.

Galvus Met<sup>®</sup> não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática grave.

**Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento e periodicamente após este período.**

---

---

**- Insuficiência cardíaca**

Um estudo clínico com vildagliptina em pacientes com New York Heart Association (NYHA) classe funcional I-III mostrou que o tratamento com vildagliptina não foi associado com uma mudança na função de ventrículo esquerdo ou agravamento de insuficiência cardíaca congestiva pré-existente versus placebo. A experiência clínica em pacientes com NYHA classe funcional III tratados com vildagliptina é ainda limitada e os resultados são inconclusivos (vide “Resultados de eficácia”).

Não há experiência em estudos clínicos sobre o uso de vildagliptina em pacientes com NYHA classe funcional IV e, portanto, seu uso não é recomendado nestes pacientes.

**- Eventos cardiovasculares**

Os estudos realizados até o momento não indicam aumento de risco cardiovascular com o uso de Galvus Met<sup>®</sup>, entretanto ainda não existem dados clínicos que comprovem redução de risco ou benefício cardiovascular com o uso desta medicação.

**- Pancreatite**

O uso de vildagliptina foi associado com o risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Pacientes devem ser informados sobre as características dos sintomas de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, o uso da vildagliptina deve ser descontinuado. Se a pancreatite aguda for confirmada, o uso da vildagliptina não deve ser reiniciado. Deve-se ter cautela em pacientes com histórico de pancreatite aguda.

Não existem dados conclusivos de redução de riscos micro e cardiovasculares com Galvus Met<sup>®</sup>.

**cloridrato de metformina****- Acidose láctica**

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre com mais frequência com o agravamento agudo da função renal, doença cardiorrespiratória ou sepse. O acúmulo de metformina ocorre com o agravamento agudo da função renal e aumento do risco de acidose láctica.

No caso de desidratação (por exemplo, devido a diarreia ou vômito, febre ou redução da ingestão de líquido), o paciente deve parar de tomar medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) e procurar imediatamente atendimento médico.

Medicamentos que podem prejudicar gravemente a função renal (como anti-hipertensivos, diuréticos e AINEs) devem ser iniciados com cautela em pacientes que são tratados com medicamentos que contenham metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>). Outros fatores de risco para acidose láctica são a ingestão excessiva de álcool, insuficiência hepática, controle inadequado de diabetes, cetose, jejum prolongado e qualquer fator associado a hipóxia, bem como o uso concomitante de medicamentos que pode causar acidose láctica (vide “contraindicações” e “interações medicamentosas”).

**- Diagnóstico da acidose láctica**

Pacientes e cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica. A acidose láctica é caracterizada pela dispnéia acidótica, dor abdominal, câimbras musculares, astenia e hipotermia seguida de coma. Se ocorrer suspeita dos sintomas, o paciente deve parar de tomar medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) e procurar imediatamente atendimento médico. Achados laboratoriais de diagnóstico incluem pH sanguíneo baixo (< 7,35), aumento de lactato plasmático (>5 mmol/L) e intervalo aniônico e taxa lactato/piruvato aumentado. Se houver suspeita de acidose metabólica, o tratamento com medicamentos contendo metformina devem ser descontinuados e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado (vide “Superdose”).

**- Pacientes com doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas**

Em pacientes com doenças mitocondriais conhecidas, como a Síndrome da Encefalopatia Mitocondrial com Acidose Láctica e Episódios Semelhantes a Acidente Vascular Cerebral (MELAS) e Diabetes e Surdez Hereditária Materna (MIDD), o uso de metformina não é recomendado devido ao risco de exacerbação da acidose láctica e complicações neurológicas que podem levar ao agravamento da doença.

Em caso de sinais e sintomas sugestivos de Síndrome MELAS ou MIDD, o tratamento com produtos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) deve ser interrompido imediatamente e uma avaliação diagnóstica imediata deve ser realizada.

**- Monitoramento da função renal**

O cloridrato de metformina é conhecido por ser substancialmente excretado pelos rins e o risco de acúmulo do mesmo e de acidose láctica aumenta de acordo com a gravidade do comprometimento da função renal. Pacientes com níveis de creatinina sérica acima do limite superior de normalidade para a idade não devem receber Galvus Met<sup>®</sup>. Uma vez que o avanço da idade está associado à redução da função renal, Galvus Met<sup>®</sup> deve ser cuidadosamente titulado em idosos a fim

de estabelecer a dose mínima para um efeito glicêmico adequado e a função renal deve ser monitorada regularmente. Deve-se ter cuidado especial em situações onde a função renal possa se tornar insuficiente, por exemplo, ao iniciar terapia anti-hipertensiva ou diurética ou quando iniciar tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE). A função renal deve ser avaliada e ser normal antes do início do tratamento com Galvus Met<sup>®</sup> e, então, avaliada pelo menos uma vez ao ano em pacientes com função renal normal e duas a quatro vezes ao ano em pacientes com os níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade. Pacientes nos quais a disfunção renal é precoce devem ter suas funções renais avaliadas mais frequentemente. Galvus Met<sup>®</sup> deve ser descontinuado se houver evidências de insuficiência renal.

**- Medicação concomitante que pode afetar a função renal ou as características do cloridrato de metformina**

Deve-se utilizar com cautela as medicações concomitantes que possam afetar a função renal, que resultem em alterações hemodinâmicas significativas ou inibem o transporte renal e aumentam a exposição sistêmica à metformina (vide “Interações medicamentosas”).

**- Administração de materiais de contrastes iodados intravasculares**

Administração intravascular de agentes de contrastes iodados podem causar nefropatia induzida pelo contraste, resultando em acúmulo de metformina e aumento do risco de acidose metabólica. Produtos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) devem ser descontinuados antes ou no momento desses procedimentos de imagens e não ser reiniciado até 48 horas subsequentes ao procedimento e reinstituído apenas após a função renal ser reavaliada e se apresentar estável. (ver “posologia” e “interações medicamentosas”)

**- Estado de hipóxia**

Choque cardiovascular, insuficiência cardíaca congestiva aguda, infarto agudo do miocárdio e outras condições caracterizadas pela hipoxemia têm sido associadas à acidose láctica e também podem causar azotemia pré-renal. Se esses eventos ocorrerem em pacientes recebendo medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>), a medicação deve ser imediatamente descontinuada.

**- Procedimentos cirúrgicos**

Medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) devem ser descontinuado no momento da cirurgia sob anestesia geral, espinal ou epidural (exceto procedimentos menores não associados à restrição da ingestão de comida e fluidos) e deve ser reiniciado não antes das 48 horas subsequentes a cirurgia ou até que o paciente volte a nutrição oral e a função renal ter sido reavaliada e se apresentar estável.

**- Ingestão de álcool**

O álcool é conhecido por potencializar os efeitos do cloridrato de metformina no metabolismo do lactato. Pacientes devem ter cautela com a ingestão excessiva de álcool enquanto receberem medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>).

**- Insuficiência hepática**

Uma vez que a insuficiência hepática tem sido associada a alguns casos de acidose láctica, um risco associado ao cloridrato de metformina, e medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) deve ser evitado em pacientes com evidências clínicas e laboratoriais de doença hepática.

**- Níveis de vitamina B<sub>12</sub>**

A metformina tem sido associado à diminuição dos níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub>, sem manifestações clínicas, em aproximadamente 7% dos pacientes. Essa diminuição é muito raramente associada à anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação do cloridrato de metformina e/ou suplementação de vitamina B<sub>12</sub>. É aconselhável medir os parâmetros hematológicos, pelo menos anualmente, nos pacientes recebendo medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) e qualquer anormalidade aparente deve ser investigada e tratada. Alguns indivíduos (p.ex.: aqueles com ingestão ou absorção inadequada de vitamina B<sub>12</sub> ou cálcio) parecem ser predispostos a desenvolver hipovitaminose B<sub>12</sub>. Nesses pacientes, pode ser útil medir a vitamina B<sub>12</sub> sérica rotineiramente, a intervalos no mínimo de dois a três anos.

**- Alteração no estado clínico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 previamente controlado**

Um paciente com diabetes mellitus tipo 2 previamente bem controlado com Galvus Met<sup>®</sup> que desenvolve anormalidades laboratoriais ou doença clínica (especialmente doença vaga ou pobremente definida) deve ser imediatamente avaliado quanto cetoacidose e/ou acidose láctica. Se qualquer uma das duas formas de acidoses ocorrer, Galvus Met<sup>®</sup> deve ser imediatamente interrompido e devem-se iniciar medidas apropriadas.

### - Hipoglicemia

A hipoglicemia geralmente não ocorre nos pacientes recebendo Galvus Met<sup>®</sup> sozinho, mas pode ocorrer quando a ingestão calórica é deficiente, quando exercícios vigorosos não são compensados pela suplementação calórica ou com o uso de etanol. Idosos, pacientes debilitados ou subnutridos e aqueles com insuficiência adrenal ou pituitária ou com intoxicação por álcool são suscetíveis aos efeitos hipoglicêmicos. A hipoglicemia pode ser difícil de reconhecer em idosos e em pessoas tomando fármacos betabloqueadores adrenérgicos.

### - Perda do controle glicêmico

Quando um paciente estável em um regime diabético é exposto ao estresse como febre, trauma, infecção, cirurgia, entre outros, pode ocorrer a perda temporária do controle glicêmico. Nesses casos, pode ser necessário suspender Galvus Met<sup>®</sup> e administrar temporariamente a insulina. Galvus Met<sup>®</sup> pode ser reinstituído após o episódio agudo ter sido controlado.

### Gravidez, lactação e fertilidade

#### - Gravidez

Não há experiência suficiente com Galvus Met<sup>®</sup> em mulheres grávidas. Estudos de desenvolvimento embriofetal (teratologia) têm sido conduzidos em ratos e coelhos com a combinação vildagliptina e cloridrato de metformina, em uma proporção de 1:10, e não apresentaram evidências de teratogenicidade em ambas as espécies. Galvus Met<sup>®</sup> não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios à mãe sejam superiores aos riscos potenciais ao feto. Nem sempre estudos em animais preveem a resposta em humanos.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### - Lactação

Não foram conduzidos estudos com a combinação dos componentes de Galvus Met<sup>®</sup>. A metformina é excretada pelo leite materno. Não se sabe se a vildagliptina é excretada no leite humano ou não. Galvus Met<sup>®</sup> não deve ser administrado em mulheres que estejam amamentando.

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

#### - Fertilidade

Não foram conduzidos estudos com Galvus Met<sup>®</sup> sobre o efeito na fertilidade humana. Estudos de fertilidade foram realizados com a vildagliptina em ratos com doses que produziram exposições equivalentes a até 200 vezes a dose humana e não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce devido à vildagliptina. A fertilidade de ratos machos ou fêmeas não foi afetada pela metformina quando administrada em doses altas como 600 mg/kg/dia, o que é, aproximadamente, três vezes a dose máxima diária recomendada em humanos, baseado em comparações de área de superfície corporal..

### Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito da habilidade de dirigir e/ou operar máquinas foi realizado. Os pacientes que sentirem tontura devem, então, evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.

### Dados de segurança pré-clínicos

Estudos de até 13 semanas de duração em animais foram conduzidos com a combinação das substâncias ativas de Galvus Met<sup>®</sup>. Não foi identificada nenhuma nova toxicidade relacionada à associação. Os dados seguintes são achados de estudos realizados com a vildagliptina e metformina individualmente.

#### - vildagliptina

##### Carcinogenicidade e mutagenicidade

Foi conduzido um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos com doses orais de até 900 mg/kg (aproximadamente 200 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada). Não foi observado nenhum aumento na incidência de tumores atribuídos à vildagliptina. Foi conduzido um estudo de carcinogenicidade de dois anos em camundongos com doses orais de até 1.000 mg/kg (até 240 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada). A incidência de tumor mamário aumentou em camundongos fêmeas quando receberam 150 vezes a dose máxima prevista para o uso em humanos, mas não aumentou quando a dose utilizada foi de aproximadamente 60 vezes a dose máxima prevista para uso

em humanos. A incidência de hemangiosarcoma foi aumentada em camundongos machos tratados com doses 42-240 vezes a exposição máxima prevista para humanos e em camundongos fêmeas com doses 150 vezes maiores que a máxima prevista para humanos. Não foi observado nenhum aumento significativo na incidência de hemangiosarcoma quando foram utilizadas doses de aproximadamente 16 vezes para camundongos machos e aproximadamente 60 vezes para fêmeas daquela previstas para o uso em humano.

A vildagliptina não foi mutagênica na variedade de testes de mutagenicidade incluindo um ensaio de Ames para mutação bacteriana reversa e um ensaio de aberração cromossomal de linfócitos humanos. Testes micronucleares da medula óssea oral tanto em ratos quanto em camundongos não revelaram potencial clastogênico ou anogênico com doses de até 2.000 mg/kg ou aproximadamente 400 vezes a exposição máxima para humanos. Um ensaio cometa in-vivo com fígado de camundongo usando a mesma dose também foi negativo.

### **Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida**

Em um estudo de toxicologia de 13 semanas em macacos *cynomolgus*, foram observadas lesões de pele quando utilizadas nas doses  $\geq 5$  mg/kg/dia. Isso foi consistentemente localizado nas extremidades (mãos, pés, orelhas e rabo). Na dose de 5 mg/kg/dia (aproximadamente equivalente a dose humana de exposição – ASC - na dose de 100 mg), foram observadas apenas bolhas. Isso foi reversível apesar do tratamento ter sido continuado e não foram associados à anormalidades histopatológicas. Foram notadas esfoliação, descamação, fragilidade cutânea e úlceras em cauda com alterações histopatológicas correlacionadas nas doses  $\geq 20$  mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição humana - ASC na dose de 100 mg). Foram observadas lesões necróticas de cauda quando utilizada em doses  $\geq 80$  mg/kg/dia. Deve-se ressaltar que a vildagliptina exibe uma potência farmacológica significativamente maior em macacos em comparação aos humanos. Lesões na pele não foram reversíveis em macacos tratados com dose 160 mg/kg/dia durante um período de recuperação de 4 semanas. Lesões de pele não foram observadas em outras espécies de animais ou em humanos tratados com vildagliptina.

### **- cloridrato de metformina**

Os dados pré-clínicos de metformina não revelaram danos especiais para humanos baseados nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução.

### **Carcinogenicidade**

Têm sido realizados estudos de carcinogenicidade em longo prazo com o cloridrato de metformina em ratos (duração de dose de 104 semanas) e camundongos (duração de dose de 91 semanas) em doses de até, incluindo, 900 mg/kg/dia e 1.500 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são ambas aproximadamente quatro vezes a dose máxima diária recomendada a humanos (de 2.000 mg) baseada na comparação de área da superfície corpórea. Nenhuma evidência de carcinogenicidade com o cloridrato de metformina foi encontrada tanto em camundongos machos quanto em fêmeas. Similarmente, não foi observado potencial tumorigênico com o cloridrato de metformina em ratos machos.

### **Toxicidade reprodutiva**

Houve, entretanto, um aumento na incidência de pólipos benignos de estroma uterino em ratos fêmeas tratados com 900 mg/kg/dia. Esta é uma frequente e espontânea lesão no trato reprodutivo em ratos e essa relevância, em termos de resultados nos estudos toxicológicos e carcinogênicos para humanos, é incerta.

### **Mutagenicidade**

Não houve evidência de potencial mutagênico do cloridrato de metformina nos seguintes testes in-vitro: teste Ames (*S. typhimurium*) e teste de mutação genética (células de linfoma de camundongos) ou teste de aberrações cromossômicas (linfócitos humanos). Os resultados do teste in-vivo de micronúcleos de camundongo foram negativos também.

### **Galvus Met<sup>®</sup> 50 mg/500 mg**

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.**

### **Galvus Met<sup>®</sup> 50 mg/1000 mg e 50 mg/850 mg:**

**Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Galvus Met<sup>®</sup>**

Nenhuma interação farmacocinética de relevância clínica tem sido observada na coadministração de vildagliptina (100 mg uma vez ao dia) com cloridrato de metformina (1.000 mg uma vez ao dia). As interações entre fármacos foram extensivamente estudadas para cada um dos componentes de Galvus Met<sup>®</sup>. Entretanto, o uso concomitante de cada

substância ativa nos pacientes dos estudos clínicos e na prática clínica não resultou em nenhuma interação inesperada. As interações que seguem refletem as informações disponíveis de cada substância ativa individualmente (vildagliptina e metformina).

### **vildagliptina**

A vildagliptina tem baixo potencial para interações com fármacos. Uma vez que a vildagliptina não é um substrato das enzimas do citocromo P (CYP) 450, nem inibe ou induz as enzimas CYP 450, não é comum a interação com comedições que são substratos, inibidores ou indutores dessas enzimas.

Além disso, a vildagliptina não afeta a depuração metabólica de comedições metabolizadas pelas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1, e CYP 3A4/5.

Estudos de interações fármaco-fármaco foram conduzidos com comedições comumente coprescritas para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 ou comedições com janela terapêutica estreita. Como resultado desses estudos, não foi observada nenhuma interação de relevância clínica com a coadministração da vildagliptina com outros antidiabéticos orais (glibenclamida, pioglitazona, cloridrato de metformina), anlodipino, digoxina, ramipril, sinvastatina, valsartana ou varfarina.

### **cloridrato de metformina**

As interações seguintes são conhecidas sobre metformina:

**furosemida** – a furosemida aumentou a  $C_{máx}$  e a ASC sanguínea de metformina sem alterar sua depuração renal. A metformina diminuiu a  $C_{máx}$ , a ASC sanguínea da furosemida, sem alterar sua depuração renal.

**nifedipino** – o nifedipino aumentou a absorção, a  $C_{máx}$  e a ASC de metformina, e sua quantidade excretada na urina. A metformina apresentou efeitos mínimos sobre o nifedipino.

**glibenclamida** – a glibenclamida não alterou os parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos de metformina. Foram observadas diminuições na  $C_{máx}$  e na ASC sanguínea da glibenclamida, mas foram altamente variáveis. Então a relevância clínica desse achado não foi clara.

**Agentes de contrastes iodados** – medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) deve ser descontinuado antes ou no momento do procedimento de imagem e não ser reiniciado por pelo menos 48 horas após, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

**Fármacos que reduzem a depuração de metformina** – o uso concomitante de medicamentos que interferem nos sistemas de transporte tubular renal comum envolvidos na eliminação renal de metformina (por exemplo, transportador catiônico orgânico-2 [OCT2] / inibidores da extrusão de multidroga e toxinas [MATE], como ranolazina, vandetanibe, dolutegravir e cimetidina) podem aumentar a exposição sistêmica à metformina.

**Outras** – Alguns fármacos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica, como por exemplo, AINEs, incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase (COX) II, inibidores da ECA, receptores antagonistas de angiotensina II e diuréticos, especialmente diuréticos de alça. Quando iniciar ou usar tais produtos em combinação com fármacos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>), é necessário monitorar de perto a função renal. Alguns fármacos tendem a causar hiperglicemia e outros podem levar a perda do controle glicêmico. Esses fármacos incluem as tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, produtos para tireoide, estrógenos, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, fármacos bloqueadores do canal de cálcio e isoniazida. É recomendado monitorar o controle glicêmico e ajustar a dose de metformina quando tais fármacos são administrados ou descontinuados para esses pacientes.

Há um risco aumentado de acidose láctica quando da intoxicação aguda por álcool (particularmente nos casos de jejum, subnutrição ou insuficiência hepática) devido à metformina. Evitar o consumo de álcool e produtos medicinais contendo álcool (vide “Advertências e precauções”).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Galvus Met<sup>®</sup> deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Galvus Met<sup>®</sup> de 50 mg/500 mg é amarelo claro, oval, com borda chanfrada e com gravação “NVR” em um lado e “LLO” no outro.

Galvus Met<sup>®</sup> de 50 mg/850 mg é amarelo, oval, com borda chanfrada e com gravação “NVR” em um lado e “SEH” no outro.

Galvus Met<sup>®</sup> de 50 mg/1.000 mg é amarelo escuro, oval, com borda chanfrada e com gravação “NVR” em um lado e “FLO” no outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de administração**

Para uso oral.

Galvus Met<sup>®</sup> deve ser administrado com as refeições para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais associados ao cloridrato de metformina.

Se uma dose de Galvus Met<sup>®</sup> for perdida, ela deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. Uma dose duplicada não deve ser tomada no mesmo dia.

### **Posologia**

O manejo da terapia antidiabética no controle do diabetes mellitus tipo 2 deve ser individualizado com base na sua efetividade e tolerabilidade. Quando usar Galvus Met<sup>®</sup>, não exceder a dose diária máxima recomendada de vildagliptina (100 mg).

A dose inicial recomendada de Galvus Met<sup>®</sup> deve ser baseada na condição e/ou no regime atual do paciente em relação ao uso de vildagliptina e/ou cloridrato de metformina.

### **Dose inicial para pacientes inadequadamente controlados com vildagliptina em monoterapia**

Com base nas doses usuais iniciais de cloridrato de metformina (500 mg duas vezes ao dia ou 850 mg uma vez ao dia), Galvus Met<sup>®</sup> pode ser iniciado com os comprimidos de 50 mg/500 mg duas vezes ao dia e gradualmente titulado até atingir uma resposta terapêutica adequada.

### **Dose inicial para pacientes inadequadamente controlados com cloridrato de metformina em monoterapia**

Com base na dose atual de cloridrato de metformina do paciente, Galvus Met<sup>®</sup> pode ser iniciado com os comprimidos de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1.000 mg duas vezes ao dia.

### **Dose inicial para pacientes trocando da combinação livre de vildagliptina mais cloridrato de metformina**

Galvus Met<sup>®</sup> pode ser iniciado com comprimidos de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1.000 mg baseado na dose de vildagliptina ou metformina que está sendo tomada.

### **Dose inicial para o tratamento de pacientes que nunca tomaram o medicamento**

Para o tratamento de pacientes que nunca tomaram o medicamento, Galvus Met<sup>®</sup> deve ser iniciado com 50 mg/500 mg uma vez ao dia e titulado gradualmente até uma dose máxima de 50 mg/1.000 mg duas vezes ao dia após avaliação adequada da resposta terapêutica.

### **Uso em combinação com sulfonilureia (SU) ou com insulina**

A dose de Galvus Met<sup>®</sup> deve fornecer 50 mg de vildagliptina duas vezes ao dia (dose diária total de 100 mg) e uma dose de metformina semelhante à dose que está sendo tomada.

### **População alvo geral**

Adultos com 18 anos ou mais.

### **Populações especiais**

#### **- Insuficiência renal**

Galvus Met<sup>®</sup> não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal, p.ex.: níveis de creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dL ( $> 135$  micromol/L) em homens e  $\geq 1,4$  mg/dL ( $> 110$  micromol/L) em mulheres (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

#### **- Insuficiência hepática**

Galvus Met<sup>®</sup> não é recomendado em pacientes com evidências clínicas ou laboratoriais de problemas hepáticos incluindo pacientes com ALT ou AST  $> 2,5$  vezes LSN anteriormente ao tratamento (vide “Advertências e precauções”).

#### **- Pacientes pediátricos**

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de Galvus Met<sup>®</sup> em pacientes pediátricos. Dessa forma, Galvus Met<sup>®</sup>

não é recomendado a menores de 18 anos.

#### - Pacientes geriátricos

Como a metformina é excretada via renal e idosos tendem a apresentar função renal diminuída, pacientes idosos recebendo medicamentos contendo metformina (como Galvus Met<sup>®</sup>) devem ter suas funções renais monitoradas regularmente. Galvus Met<sup>®</sup> deve somente ser utilizado em pacientes idosos com função renal normal (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

#### Galvus Met<sup>®</sup>

Os dados apresentados são relacionados à administração da vildagliptina e de metformina como combinação em dose livre ou fixa.

Casos raros de angioedema foram relatados com a vildagliptina em taxas similares aos controles. A maior parte dos casos foi relatada quando vildagliptina foi administrada em combinação com inibidores da enzima conversora de angiotensina (inibidores da ECA). A maioria dos eventos foi leve na gravidade e desapareceram durante o tratamento com a vildagliptina.

Casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) foram relatados com vildagliptina. Nesses casos, os pacientes foram, no geral, assintomáticos sem sequelas clínicas e os testes de função hepática (TFHs) retornaram ao normal após a descontinuação do tratamento. Nos dados dos estudos clínicos controlados de monoterapia e terapia com associação de até 24 semanas de duração, a incidência de elevações da ALT ou AST  $\geq 3$  vezes o LSN (classificado como presente em pelo menos 2 medidas consecutivas ou no final do estudo) foi 0,2%, 0,3% e 0,2% para vildagliptina 50 mg diários, vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia e todos os comparadores, respectivamente. Estas elevações nas transaminases foram, no geral, assintomáticas, de natureza não progressiva e não associada com colestase ou icterícia.

Nos estudos clínicos com a combinação da vildagliptina + metformina, 0,4% dos pacientes saíram do estudo devido a reações adversas no grupo de tratamento com vildagliptina 50 mg uma vez ao dia + metformina e nenhum paciente saiu devido a reações adversas relatadas nos grupos de tratamento com vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia + metformina ou placebo + metformina.

Em estudos clínicos, a incidência de hipoglicemia foi incomum em pacientes recebendo vildagliptina 50 mg uma vez ao dia em combinação com metformina (0,9%), pacientes recebendo vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia em combinação com metformina (0,5%) e em pacientes recebendo placebo e metformina (0,4%). Nenhum evento hipoglicêmico grave foi relatado nos grupos da vildagliptina.

A vildagliptina teve efeito neutro sobre o peso quando administrada em combinação com a metformina.

Reações adversas gastrointestinais incluindo diarreia e náusea ocorrerem muito comumente durante a introdução do cloridrato de metformina. No programa clínico da vildagliptina em monoterapia (N=2.264), onde vildagliptina foi administrada 50 mg uma vez ao dia, 50 mg duas vezes ao dia ou 100 mg uma vez ao dia, a taxa de diarreia foi 1,2%, 3,5% e 0,8%, respectivamente, e a taxa de náusea foi 1,7%, 3,7% e 1,7%, respectivamente, quando comparada a 2,9% para ambos no grupo placebo (N=347) e 26,2% e 10,3%, respectivamente, no grupo cloridrato de metformina (N=252).

De maneira geral, os sintomas gastrointestinais foram relatados em 13,2% (50 mg uma vez ao dia ou duas vezes ao dia) dos pacientes tratados com a combinação de vildagliptina e cloridrato de metformina comparado a 18,1% dos pacientes com cloridrato de metformina sozinho.

### Resumo das reações adversas ao medicamento tabuladas dos estudos clínicos

As reações adversas relatadas nos pacientes que receberam vildagliptina nos estudos duplo-cego em combinação com a metformina e como monoterapia estão listadas abaixo, para cada indicação, por classe dos sistemas de órgãos e frequência absoluta MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas medicamentosas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 1- Outras reações adversas relatadas em pacientes que receberam vildagliptina 50 mg uma vez ao dia (N=233) ou 50 mg duas vezes ao dia (N=183) em associação à metformina comparada ao placebo mais metformina em estudos duplo-cegos**

**Distúrbios do sistema nervoso**

Comum tremor, tontura, cefaleia.

Estudos clínicos com até 2 anos de duração não mostraram nenhum dado de segurança adicional ou riscos não esperados quando a vildagliptina foi associada à metformina.

Quando a vildagliptina foi estudada como terapia inicial em combinação com a metformina, nenhum dado de segurança adicional ou risco inesperado foi observado.

**Em combinação com insulina**

Em estudos clínicos controlados usando vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia em combinação com insulina, com ou sem metformina concomitante, a incidência global de retirada da medicação devido a reações adversas foi de 0,3% no grupo de tratamento com vildagliptina e não houve caso de retirada da medicação no grupo do placebo.

A incidência de hipoglicemia foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (14,0% no grupo da vildagliptina versus 16,4% no grupo do placebo). Dois pacientes relataram eventos de hipoglicemia graves no grupo da vildagliptina e 6 pacientes, no grupo do placebo.

No final do estudo, o efeito no peso corpóreo médio foi neutro (mudança de +0,6 kg a partir do início no grupo da vildagliptina e nenhuma alteração de peso no grupo do placebo).

**Tabela 2 - Reações adversas relatadas em pacientes que receberam Galvus® 50 mg duas vezes ao dia em combinação com insulina (com ou sem metformina) (N=371)**

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum	Cefaleia,
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Comum	Náusea, doença do refluxo gastroesofágico
Incomum	Diarreia, flatulência
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Comum	Calafrios
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	
Comum	diminuição da glicose sanguínea

**Combinação com SU**

Não houve casos de retirada da medicação relatada devido a 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 comum em ambos os grupos de tratamento (5,1% para vildagliptina + metformina + glimepirida versus 1,9% para placebo + metformina + glimepirida). Um evento de hipoglicemia grave foi relatado no grupo da vildagliptina.

No final do estudo, o efeito no peso corpóreo médio foi neutro (+0,6 kg no grupo da vildagliptina e -0,1 kg no grupo do placebo).

**Tabela 3 - Reações adversas relatadas em pacientes que receberam Galvus® 50 mg duas vezes ao dia em combinação com metformina e SU (n=157)**

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comuns	Tontura, tremor
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
Comum	Astenia
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	
Comum	Hipoglicemia
<b>Distúrbios de pele e tecido subcutâneo</b>	
Comum	Hiperidrose

**vildagliptina**

As reações adversas relatadas para a vildagliptina como monoterapia nos estudos duplo-cegos estão listadas na Tabela 4.

**Tabela 4 - Reações adversas relatadas em pacientes que receberam vildagliptina 50 mg uma vez ao dia (N=409) ou 50 mg duas vezes ao dia (N=1.373) como monoterapia em estudos duplo-cegos**

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum	Tontura
Incomum	Cefaleia
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Incomum	Constipação
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>	
Incomum	Edema periférico

Nenhuma das reações adversas relatadas para a vildagliptina em monoterapia apresentou relevância clínica maior do que quando a vildagliptina foi administrada concomitantemente à metformina.

A incidência geral de desistência dos pacientes dos estudos de monoterapia devido às reações adversas não foi maior nos pacientes tratados com vildagliptina na dose de 50 mg uma vez ao dia (0,2%) ou vildagliptina na dose de 50 mg duas vezes ao dia (0,1%) que nos em uso de placebo (0,6%) ou comparadores (0,5%).

Em estudos de monoterapia, a hipoglicemia foi incomum, relatada em 0,5% (2 de 409) dos pacientes tratados com vildagliptina 50 mg uma vez ao dia e 0,3% (4 de 1.373) dos pacientes tratados com vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia comparado com 0,2% (2 de 1.082) dos pacientes nos grupos tratados com um comparador ativo ou placebo, com nenhum evento sério ou grave relatado. A vildagliptina teve efeito neutro sobre o peso quando administrada como monoterapia.

Estudos clínicos com até 2 anos de duração não mostraram nenhum dado de segurança ou riscos não esperados com a vildagliptina em monoterapia.

#### **Reações adversas ao medicamento de casos espontâneos e casos da literatura - experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)**

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com Galvus Met<sup>®</sup> via relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência, o que é, portanto, classificada como desconhecida.

- Hepatite, reversível após a descontinuação do medicamento (vide “Advertências e precauções”);
- Urticária, lesões esfoliativas na pele e bolhas, incluindo penfigóide bolhosa;
- Vasculite cutânea;
- Pancreatite;
- Artralgia, algumas vezes grave;
- Colecistite.

#### **cloridrato de metformina**

Reações adversas conhecidas para o componente metformina estão resumidas na Tabela 5.

**Tabela 5 - Reações adversas conhecidas para a metformina**

<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	
Muito comum	Diminuição de apetite
Muito rara	Acidose láctica
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum	Disgeusia
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum	Flatulência, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	
Muito rara	Hepatite**
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
Muito rara	Reações na pele como eritema, prurido, urticária
<b>Laboratoriais</b>	
Muito rara	Diminuição da absorção da vitamina B <sub>12</sub> *, anormalidades no teste da função hepática

\* Um decréscimo na absorção da vitamina B<sub>12</sub> com diminuição dos níveis séricos tem sido raramente observado em pacientes tratados com metformina em longo prazo e parece, geralmente, não ter relevância clínica. Recomenda-se considerar tal etiologia se um paciente apresentar anemia megaloblástica.

\*\* Têm sido relatados casos isolados de anormalidades no teste da função hepática ou hepatite que são resolvidos com a descontinuação de metformina.

Os efeitos adversos gastrintestinais indesejáveis ocorrem mais frequentemente durante o início da terapia e desaparecem

espontaneamente na maioria dos casos.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

#### - vildagliptina

Em voluntários sadios (7 de 14 voluntários por grupo de tratamento), a vildagliptina foi administrada em doses únicas diárias de 25, 50, 100, 200, 400 e 600 mg por até 10 dias consecutivos. Doses de até 200 mg foram bem toleradas. Com 400 mg/dia, houve três casos de dor muscular e casos isolados de parestesia leve e transitória, febre, edema e aumento transitório nos níveis de lipase (2x ULN). Com 600 mg, um voluntário apresentou edema nos pés e mãos e aumento excessivo nos níveis de creatinina fosfoquinase (CPK), acompanhado pela elevação da aspartato aminotransferase (AST), proteína C-reativa e mioglobina. Nesse grupo, três voluntários adicionais apresentaram edema de ambos os pés, acompanhado de parestesia em dois casos. Todos os sintomas e anormalidades laboratoriais foram resolvidos após a descontinuação do fármaco estudado.

A vildagliptina não é dialisável, entretanto, o principal metabólito de hidrólise (LAY151) pode ser removido por hemodiálise.

#### - cloridrato de metformina

A superdose com o cloridrato de metformina tem ocorrido, incluindo a ingestão de quantidades maiores que 50 gramas. A hipoglicemia foi relatada em aproximadamente 10% dos casos, mas não foi estabelecida associação causal com o cloridrato de metformina. A acidose lática foi relatada em aproximadamente 32% dos casos de superdose com o cloridrato de metformina. O cloridrato de metformina é dialisável com uma depuração de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas. Dessa forma, a hemodiálise pode ser útil para a remoção do fármaco acumulado do paciente no qual se suspeita de superdose de cloridrato de metformina.

No caso de superdose, deve-se iniciar um tratamento de suporte apropriado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1059

### Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo – SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

**Produzido por:** Novartis Pharma Produktions GmbH, Wehr, Alemanha ou Novartis Saglik, Gida ve Tarim Urunleri San. Ve Tic. A.S., Istanbul, Turquia (vide cartucho).

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/10/2025.**



CDS 18.06.25

2025-PSB/GLC-1483-s

VPS23