

**Galvus®**  
**(vildagliptina)**

Novartis Biociências SA

Comprimidos

50 mg



**GALVUS®**  
vildagliptina**APRESENTAÇÕES**

Galvus® 50 mg – embalagens contendo 14, 28 ou 56 comprimidos

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

Cada comprimido de Galvus® contém 50 mg de vildagliptina.

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio.

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

Galvus® é indicado como adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM).

- **Como monoterapia.**
- **Em combinação dupla:**
  - com metformina, quando dieta, exercícios e metformina em monoterapia não resultarem em controle glicêmico adequado;
  - com sulfonilureia (SU), quando dieta, exercícios e SU em monoterapia não resultarem em controle glicêmico adequado;
  - com tiazolidinediona (TZD) quando dieta, exercícios e TZD em monoterapia não resultarem em controle glicêmico adequado.
- **Em combinação tripla:**
  - com sulfonilureia e metformina, quando dieta, exercícios mais terapia dupla com estes agentes não resultarem em controle glicêmico adequado.

Galvus® é indicado em combinação com insulina (com ou sem metformina), apenas quando uma dose estável de insulina, aliado à dieta e exercício físico, não resultarem em controle glicêmico adequado.

Galvus® também é indicado como terapia inicial combinada com metformina em pacientes com T2DM quando esta não é adequadamente controlada apenas com dieta e exercício físico, desde que os pacientes apresentem hiperglicemia moderada a grave, ou seja, HbA<sub>1c</sub> acima de 7,6%.**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Mais de 15.000 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 participaram de estudos clínicos, duplo-cegos, placebo- e ativo-controlados até mais de 2 anos de duração. Nesses estudos, a vildagliptina foi administrada a mais de 9.000 pacientes em doses diárias de 50 mg uma vez ao dia, 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 diários. Mais de 1.900 pacientes recebendo vildagliptina 50 mg uma vez ao dia ou 100 mg diários eram maiores ou tinham 65 anos de idade. Nesses estudos, a vildagliptina foi administrada como monoterapia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 virgens de tratamento ou em combinação em pacientes não controlados adequadamente por outros medicamentos antidiabéticos<sup>1,2,3</sup>.

No geral, a vildagliptina melhorou o controle glicêmico quando administrada em monoterapia ou em combinação com metformina, sulfonilureia ou tiazolidinediona, com insulina ou em combinação tripla com metformina e sulfonilureia conforme relevante redução clínica da HbA<sub>1c</sub> demonstrada ao término dos estudos (vide Tabela 1)<sup>1,2,4</sup>.

Em estudos clínicos, a magnitude das reduções da HbA<sub>1c</sub> com vildagliptina foi maior em pacientes com HbA<sub>1c</sub> iniciais mais elevadas.

Em um estudo de 52 semanas (LAF2309), a vildagliptina (100 mg/dia) reduziu os níveis iniciais de HbA<sub>1c</sub> em -1% comparado a -1,4% para a metformina (titulada a 2 g/dia). Pacientes tratados com vildagliptina relataram significativamente menor incidência de reações adversas gastrintestinais versus aqueles tratados com metformina<sup>1</sup>.

Em um estudo de 24 semanas (LAF2327), a vildagliptina (100 mg/dia) foi comparada à rosiglitazona (8 mg uma vez ao dia). As reduções médias foram de -1,1% com vildagliptina e -1,3% com rosiglitazona em pacientes com HbA<sub>1c</sub> inicial média de 8,7%. Pacientes recebendo rosiglitazona apresentaram um aumento médio de peso (+ 1,6 kg), enquanto aqueles recebendo vildagliptina não apresentaram ganho de peso (-0,3 kg). A incidência de edema periférico foi menor no grupo recebendo vildagliptina quando comparado ao grupo em rosiglitazona (2,1% vs. 4,1%, respectivamente)<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 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>5</sup>.

Em um estudo de longa duração de até mais de 2 anos (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 média 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 iniciais em ambos grupos de tratamento e as mudanças no peso corpóreo e diferenças na hipoglicemia foram mantidas<sup>6</sup>.

Em um estudo de longa duração de até mais de 2 anos (LAF2310), a vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) foi comparada à gliclazida (até 320 mg/dia). Após 2 anos, as reduções médias em HbA<sub>1c</sub> foram -0,5% para vildagliptina e -0,6% para gliclazida. A vildagliptina apresentou menor ganho de peso (0,75 kg) e menos eventos hipoglicêmicos (0,7%) comparada à gliclazida (1,6 kg e 1,7%, respectivamente)<sup>7</sup>.

Em estudo de 52 semanas (LAF237A2338), a 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 com gliclazida. O número de pacientes que sofreram eventos hipoglicêmicos foi o mesmo nos dois grupos tratados, entretanto, o número de pacientes que sofreram 2 ou mais eventos hipoglicêmicos foi maior no grupo metformina + gliclazida (0,8%) do que no grupo metformina + vildagliptina (0,2%)<sup>8</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 outra 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 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>9</sup>.

Em um estudo de 24 semanas, duplo-cego, placebo-controlado, a vildagliptina (50 mg uma vez ao dia) reduziu a HbA<sub>1c</sub> em -0,74% a partir de um valor inicial médio de 7,9% em pacientes com insuficiência renal moderada e -0,88% de um valor inicial médio de 7,7% em pacientes com insuficiência renal grave. A vildagliptina reduziu significativamente a HbA<sub>1c</sub> quando comparada ao placebo (reduções em pacientes com insuficiência renal moderada e grave no grupo placebo foram -0,21% e -0,32%, respectivamente, a partir de valores iniciais semelhantes)<sup>10</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 HbA1c comparado ao placebo: Na população geral, a redução média do placebo ajustado de uma linha de base média de HbA1c de 8,8% foi de -0,72%. Nos subgrupos tratados com insulina com ou sem metformina concomitante, a redução média do placebo ajustado de HbA1c 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>11</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 (≥ 1.500 mg diários) e glimepirida (≥ 4 mg diários). Vildagliptina em combinação com metformina e glimepirida diminuiu significativamente a HbA1c comparada com o placebo: a redução média do placebo ajustado de uma linha de base média de HbA1c de 8,8% foi de -0,76%<sup>12</sup>.

**Tabela 1 – Principais resultados de eficácia dos estudos placebo-controlados com vildagliptina em monoterapia e em terapia combinada (eficácia primária na população de intenção de tratamento - ITT)**

<b>Estudos placebo-controlados em monoterapia</b>	<b>HbA<sub>1C</sub> inicial média (%)</b>	<b>Variação da HbA<sub>1C</sub> inicial (%) versus semana 24</b>	<b>Variação média placebo-corrigida da HbA<sub>1C</sub> inicial (%) versus semana 24 (IC 95%)</b>
Estudo 2301: vildagliptina 50 mg, uma vez ao dia (N=104)	8,2	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Estudo 2301: vildagliptina 50 mg, duas vezes ao dia (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Estudo 2384: vildagliptina 50 mg, uma vez ao dia (N=84)	8,3	-0,5	-0,5* (-0,9, -0,1)
Estudo 2384: vildagliptina 50 mg, duas vezes ao dia (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 para comparação versus placebo			
<b>Estudos em terapia combinada</b>			
Estudo 2303: vildagliptina 50 mg, uma vez ao dia + metformina (N=143)	8,4	-0,5	-0,7* (-1,0, -0,5)
Estudo 2303: vildagliptina 50 mg, duas vezes ao dia + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Estudo 2305: vildagliptina 50 mg, uma vez ao dia + glimepirida (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Estudo 2304: vildagliptina 50 mg, uma vez ao dia + pioglitazona (N=124)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,7, -0,2)
Estudo 2304: vildagliptina 50 mg, duas vezes ao dia + pioglitazona (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Estudo 2311: vildagliptina 50 mg, duas vezes ao dia + insulina (N=125)	8,5	-0,5	-0,3* (-0,5, -0,0)
Estudo 23135: vildagliptina 50 mg, duas vezes ao dia + insulina	8,8	-0,8	-0,7* (-0,9, -0,5)
Estudo 23152: vildagliptina 50 mg, duas vezes ao dia + metformina + glimepirida (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 vs placebo ou placebo + tratamento prévio			

Um estudo de 52 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, foi conduzido em pacientes com diabetes 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 fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). A vildagliptina não esteve associada com a alteração na função 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>1</sub>c comparada ao placebo (diferença de 0,6%) de uma média 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 cardíos e cerebrovasculares (CCV) adjudicados [síndrome coronariana aguda (SCA), acidente vascular encefálico ou morte CCV], foi semelhante para vildagliptina versus comparadores ativos combinados e placebos [razão 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>.

### Referências Bibliográficas

1. Summary of Clinical Efficacy in type 2 diabetes mellitus (monotherapy and add-on combination therapy. 6 Jan 06. [1] (dados em arquivo).
2. Executive Summary and Introduction, Supplemental International Registration Dossier. May 07. [47] (dados em arquivo).
3. Clinical Overview - Addendum – CDS Update. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ, USA. Jan 09. [57] (dados em arquivo).
4. 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. [27] (dados em arquivo).
5. 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. [54] (dados em arquivo).
6. 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. [55] (dados em arquivo).
7. CLAF237A2310: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Controlled Study to Compare the Effect of Long Term Treatment with LAF237 50 mg bid to Gliclazide up to 320 mg Daily in Drug Naïve Patients with Type 2 Diabetes. [56] (dados em arquivo).
8. 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 [60] (dados em arquivo).
9. 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 [59] (dados em arquivo).
10. Clinical Overview – Addendum Vildagliptin for treatment of type 2 diabetes mellitus (Renal dosing). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 07 Apr 11. [61] (dados em arquivo).

11. 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 [66] (dados em arquivo)
12. 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 [67] (dados em arquivo)
13. CSR study LAF 237 23118. [69] (dados em arquivo).
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. [68] (dados em arquivo).
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. [72] (dados em arquivo).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Grupo farmacoterapêutico**

Medicamentos usados na diabetes, inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4). Código ATC: A10BH02.

#### **Mecanismo de ação**

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 insulinotrópico glicose-dependente) tanto no jejum quanto no pós-prandial.

#### **Farmacodinâmica**

A administração de 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 à inibição da atividade enzimática da DPP-4 por um período de 24 horas.

Aumentando os níveis endógenos desses hormônios conhecidos como incretinas, a vildagliptina aumenta a sensibilidade das células beta à glicose, resultando em uma melhora da secreção de insulina dependente de glicose. O tratamento com 50 a 100 mg diários em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 melhorou significativamente os parâmetros de avaliação 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 (glicemias normais), a vildagliptina não estimula a secreção de insulina ou reduz os níveis de glicose.

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 que ocorre 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 à 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.

#### **Farmacocinética**

##### **Absorção**

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, caracterizado pela diminuição de 19% na concentração 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).

##### **Distribuição**

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 L, sugerindo uma distribuição extravascular.

### Biotransformação/metabolismo

O metabolismo é a principal rota de eliminação para a 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 usando ratos deficientes em 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.

### Eliminação

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 sadios, as depurações totais plasmática e renal da vildagliptina são 41 L/hora e 13 L/hora, respectivamente. A meia-vida média de eliminação após administração intravenosa é aproximadamente 2 horas. A meia-vida média de eliminação após administração oral é aproximadamente 3 horas e é independente da dose.

### 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 curva de concentração plasmática versus o tempo (ASC) aumentaram aproximadamente de maneira proporcional à dose dentro da faixa de dose terapêutica.

### Populações especiais

#### Gênero

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

#### Obesidade

O IMC parece não afetar os parâmetros farmacocinéticos de Galvus®. A inibição da DPP-4 pelo Galvus® não foi afetada pelo IMC.

#### Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de Galvus® foi estudado em voluntários com insuficiência hepática leve, moderada e grave baseado na escala Child-Pugh (faixa de 6 para leve a 12 para grave) em comparação com voluntários com função hepática normal. A exposição ao Galvus® (100 mg) após uma dose única em voluntários com insuficiência hepática leve a moderada foi diminuída (20% e 8%, respectivamente), enquanto a exposição ao Galvus® em pacientes com insuficiência hepática grave foi aumentada de 22%. A alteração máxima (aumento e diminuição) da exposição ao Galvus® é ~30%, que não é considerado clinicamente relevante. Não houve correlação entre a gravidade da insuficiência hepática e alterações na exposição ao Galvus®.

O uso de Galvus® não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática, incluindo pacientes com níveis pré-tratamento acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade para ALT ou AST.

#### Insuficiência renal

Devido à experiência limitada em pacientes com doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise, Galvus® deve ser utilizado com cautela nesses pacientes (vide “Posologia e modo de usar”). 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 do BQS867 aumentou 1,4, 2,7 e 7,3 vezes em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente, em comparação com voluntários sadios. Dados limitados de pacientes com doença renal terminal indicaram que a exposição à vildagliptina é semelhante àquela em 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. Pode ser necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal (vide “Posologia e modo de usar”). 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).

#### Idosos

Em voluntários sadios idosos ( $\geq 70$  anos), a exposição total ao Galvus® (100 mg uma vez ao dia) foi aumentada em 32%

com elevação de 18% no pico da concentração plasmática comparada a voluntários sadios jovens (18 a 40 anos). Essas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. A inibição da DPP-4 pelo Galvus® não foi afetada pela idade nos grupos etários estudados.

#### **Pacientes pediátricos**

Não há dados de farmacocinética disponíveis.

#### **Grupos étnicos**

Não houve evidências de que a etnia afete a farmacocinética de Galvus®.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Um estudo de carcinogenicidade de dois anos foi conduzido 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. Um estudo de carcinogenicidade de dois anos foi conduzido em camundongos com doses orais de até 1.000 mg/kg (aproximadamente 240 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada). A incidência de tumor mamário aumentou em camundongos fêmeas quando os camundongos receberam até 150 vezes a dose prevista de vildagliptina para uso em humanos, mas não quando esta dose foi até 60 vezes a dose prevista de vildagliptina para uso em humanos. A incidência de hemangiosarcoma foi aumentada em camundongos machos tratados com doses 42 a 240 vezes a exposição máxima de vildagliptina 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 utilizadas doses de até 16 vezes em camundongos machos e aproximadamente 60 vezes em fêmeas, daquelas exposições máximas para humanos.

A vildagliptina não foi mutagênica em uma 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 até 2.000 mg/kg ou aproximadamente 400 vezes a exposição máxima para humanos. Um ensaio cometa in-vivo com figado de camundongos usando a mesma dose também foi negativo.

Em um estudo de toxicologia de 13 semanas em macacos *cynomolgus*, foram observadas lesões de pele 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 à 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 às anormalidades histopatológicas. Foram notadas esfoliação, descamação, fragilidade cutânea e úlceras na 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 no rabo nas doses  $\geq 80$  mg/kg/dia. Deve-se ressaltar que a vildagliptina exibe uma potência farmacológica significativamente maior em macacos em comparação aos humanos. As 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.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Galvus® é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à vildagliptina ou a qualquer um dos excipientes (vide “Composição”).

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Geral**

Galvus® não é um substituto da insulina em pacientes insulino-dependentes. Galvus® não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

Existe uma possibilidade de hipoglicemia quando o produto for administrado em combinação com sulfonilureia ou com insulina.

#### **Insuficiência renal**

Há experiência limitada em pacientes com doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise. Desta forma, Galvus® deve ser utilizado com cautela nesses pacientes.

#### **Insuficiência hepática**

Galvus® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática, incluindo pacientes com níveis pré-tratamento acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade para ALT ou AST.

**Monitoramento de enzimas hepáticas**

Casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) foram relatados. Nesses casos, os pacientes foram geralmente assintomáticos, sem sequelas clínicas e os testes de função hepática (transaminases hepáticas) retornaram ao normal após a descontinuação do tratamento. A avaliação das transaminases hepáticas deve ser realizada antes do início do tratamento com Galvus®. Testes de função hepática devem ser monitorados durante o tratamento com Galvus® em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano e depois periodicamente. Pacientes que desenvolverem aumento dos níveis das transaminases devem ser monitorados através de segunda avaliação da função hepática para confirmar o achado e posteriormente, portanto, controlados até que a(s) anormalidade(s) retorne(m) ao normal. Se um aumento de 3 vezes ou mais no limite superior da normalidade da AST ou ALT persistir, é recomendado que se interrompa o tratamento com Galvus®. Pacientes que desenvolverem icterícia ou outros sinais sugestivos de disfunção hepática devem descontinuar o tratamento com Galvus® e entrar imediatamente em contato com seu médico. Após a interrupção do tratamento com Galvus® e normalização dos testes da função hepática, o tratamento com vildagliptina não deve ser reiniciado.

**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.

**Pancreatite aguda**

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 macrovasculares com Galvus® ou qualquer outro medicamento antidiabético.

**Gravidez, lactação e fertilidade****Gravidez**

A vildagliptina não mostrou teratogenicidade em ratos ou em coelhos. Há insuficiente experiência com Galvus® em mulheres grávidas. Portanto Galvus® não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios à mãe sejam superiores aos riscos potenciais ao feto.

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**

Como não se sabe se a vildagliptina é excretada no leite humano, não se deve administrar Galvus® em mães que estejam amamentando.

**Fertilidade**

Estudos de fertilidade foram realizados em ratos com doses de até 200 vezes a dose humana e não revelaram evidências de diminuição da fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce devido à vildagliptina. Não foram conduzidos estudos com Galvus® sobre o efeito na fertilidade humana.

**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 evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A vildagliptina tem um 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 comedicações que são substratos, inibidores ou indutores dessas enzimas.

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

Estudos de interações fármaco-fármaco foram conduzidos com medicações comumente coprescritas para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 ou medicações com uma 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, metformina), anlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartana ou varfarina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Galvus® deve ser mantido sob temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegido da umidade. O prazo de validade é de 24 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.**

### Aspecto físico

Galvus® 50 mg: comprimido redondo branco a levemente amarelado.

**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

Via oral.

Galvus® pode ser administrado com ou sem as refeições (vide “Características farmacológicas – absorção”).

A dose de 50 mg deve ser administrada uma vez ao dia pela manhã. A dose de 100 mg deve ser administrada em duas doses divididas de 50 mg, administradas de manhã e à noite.

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

### Posologia

A manutenção da terapia antidiabética deve ser individualizada.

A dose recomendada de Galvus® é de 50 mg uma ou duas vezes ao dia. A dose diária máxima de Galvus® é de 100 mg.

A dose diária recomendada de Galvus® para monoterapia, para a combinação com metformina, com TZD ou com insulina (com ou sem metformina), é de 50 mg ou 100 mg.

Quando utilizado em combinação com sulfonilureia, a dose recomendada de vildagliptina é 50 mg, uma vez ao dia. Nesta população de pacientes, doses diárias de vildagliptina 100 mg não foram mais efetivas que doses diárias de vildagliptina 50 mg uma vez ao dia.

A dose diária recomendada de Galvus® é de 100 mg para a combinação tripla com metformina e SU.

Se o paciente estiver com a dose diária máxima recomendada de vildagliptina e for requerido um controle glicêmico mais rigoroso, pode-se considerar a inclusão de outro fármaco antidiabético como metformina, sulfonilureia, tiazolidinediona ou insulina.

### População alvo geral

Adultos com 18 anos ou mais.

### População especial

#### Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal leve não são requeridos ajustes na dose de Galvus®. Em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou doença renal em fase terminal (ESRD), a dose recomendada de Galvus® é de 50 mg uma vez ao dia. Devido à experiência limitada em pacientes com doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise, Galvus® deve ser utilizado com cautela nesses pacientes (vide “Farmacocinética - Populações especiais”).

#### Insuficiência hepática

Galvus® não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática, incluindo pacientes com níveis pré-tratamento acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade para ALT ou AST (vide “Farmacocinética - Populações especiais”).

**Pacientes pediátricos**

Galvus® não foi estudado em pacientes menores de 18 anos de idade; portanto, o uso de Galvus® em pacientes pediátricos não é recomendado (vide “Farmacocinética - Populações especiais”).

**Pacientes idosos**

Em pacientes com ≥65 anos de idade e ≥75 anos de idade tratados com Galvus®, nenhuma diferença foi observada na segurança, tolerabilidade ou eficácia entre essa população e pacientes jovens. Nenhum ajuste de dose é, então, necessário em pacientes idosos (vide “Farmacocinética - Populações especiais”).

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

**9. REAÇÕES ADVERSAS****Resumo do perfil de segurança**

A segurança e tolerabilidade da vildagliptina (50 mg por dia, 50 mg duas vezes por dia e 100 mg por dia) foram avaliadas através do agrupamento de dados de mais de 11.000 pacientes de 36 estudos de Fase II e III (incluindo três estudos abertos) que variaram em duração de 12 a mais de 104 semanas. Os estudos utilizados nesta análise agrupada avaliaram a vildagliptina como monoterapia, terapia adjuvante a outros agentes antidiabéticos orais (metformina, TZD, SU e insulina) e como terapia de combinação inicial com metformina ou pioglitazona. Os pacientes que não receberam vildagliptina (todo o grupo de comparação) estavam tomando placebo apenas ou metformina, TZD, SU, acarbose ou insulina. Para o cálculo da frequência de reações adversas a medicamentos nas indicações individuais, foram considerados dados de segurança de um subconjunto de estudos controlado pivotal com duração de pelo menos 12 semanas. Os dados de segurança foram obtidos a partir de pacientes expostos à vildagliptina com uma dose diária de 50 mg (uma vez ao dia) ou 100 mg (50 mg duas vezes ao dia ou 100 mg uma vez ao dia), que receberam vildagliptina como monoterapia ou em combinação com outro agente.

A maioria das reações adversas nesses estudos foi leve e transitória, não havendo necessidade de descontinuar o tratamento. Não houve correlação entre as reações adversas e idade, etnia, duração da exposição ou dose diária.

Casos raros de angioedema foram relatados com vildagliptina em frequência similar a dos grupos controle. A maioria dos casos foi relatada quando a vildagliptina foi administrada em combinação com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (inibidor da ECA). A maioria dos eventos foi de gravidade leve e se resolveu durante a continuidade do tratamento com vildagliptina.

Casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) foram relatados. Nesses casos, os pacientes foram geralmente assintomáticos, sem sequelas clínicas e os testes de função hepática (transaminases hepáticas) retornaram ao normal após a descontinuação do tratamento. Nos dados de estudos controlados em monoterapia e em terapia adjuvante com até 24 semanas de duração, a incidência de elevações de 3 vezes ou mais o limite superior da normalidade da AST ou ALT (classificado quando presente em pelo menos 2 medições consecutivas ou na visita final durante a fase de tratamento) foi 0,2%, 0,3% e 0,2% para vildagliptina 50 mg uma vez ao dia, vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia e todos os comparadores, respectivamente. Essas elevações nas transaminases foram geralmente assintomáticas, não progressivas e não associadas à colestase ou icterícia.

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

As reações adversas relatadas nos pacientes que receberam Galvus® como monoterapia e como terapia adjuvante nos estudos duplo-cegos 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 (≥1/10), comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1.000), muito rara (<1/10.000).

**Monoterapia**

A incidência geral da interrupção do tratamento nos estudos com monoterapia devido às reações adversas não foi maior em 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%) quando comparados ao placebo (0,6%) ou comparadores (0,5%).

Em estudos com 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, comparadas a 0,2% (2 de 1.082) dos pacientes no grupo tratado com um comparador ativo ou placebo, não houve eventos sérios ou graves reportados.

Galvus® tem efeito neutro sobre o peso quando administrado como monoterapia.

**Tabela 2 – Reações adversas relatadas em pacientes que receberam Galvus® 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 do local de administração</b>	
Incomum	Edema periférico

Estudos clínicos de longa duração de até 2 anos não apresentaram nenhum dado de segurança adicional ou riscos inesperados com a vildagliptina em monoterapia.

#### **Em combinação com metformina**

Estudos clínicos com a combinação de vildagliptina + metformina, 0,4% dos pacientes do grupo de tratamento que receberam vildagliptina 50 mg uma vez ao dia + metformina, interromperam o tratamento devido às reações adversas, e não foram relatadas interrupções de tratamento devido às reações adversas 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%), em pacientes recebendo vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia em combinação com metformina (0,5%) e em pacientes recebendo placebo + metformina (0,4%). Não foi relatado nenhum evento hipoglicêmico grave no grupo recebendo vildagliptina.

Galvus® teve efeito neutro sobre o peso quando administrado em combinação com metformina.

**Tabela 3 – Reações adversas relatadas em pacientes que receberam Galvus® 50 mg uma vez ao dia (n=233) ou 50 mg duas vezes ao dia (n=183) em combinação com metformina em estudos duplo-cegos**

<b>Galvus® em terapia combinada com metformina</b>	
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comuns	Tremor, tontura, cefaleia

Estudos clínicos de longa duração maiores que 2 anos não apresentaram nenhum dado de segurança adicional ou riscos inesperados 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 sulfonilureia**

Em estudos clínicos com a combinação de vildagliptina 50 mg + glimepirida, a incidência geral de interrupções de tratamento devido às reações adversas foi 0,6% no grupo de tratamento vildagliptina 50 mg + glimepirida versus 0% no grupo placebo + glimepirida.

Em estudos clínicos, quando vildagliptina 50 mg uma vez ao dia foi adicionada à glimepirida a incidência de hipoglicemia foi 1,2% versus 0,6% para placebo + glimepirida. Não foi relatado nenhum evento hipoglicêmico grave no grupo recebendo vildagliptina.

Na dose recomendada de 50 mg, Galvus® teve efeito neutro sobre o peso quando administrado em combinação com a glimepirida.

**Tabela 4 – Reações adversas relatadas em pacientes que receberam Galvus® 50 mg uma vez ao dia em combinação com uma sulfonilureia em estudos duplo-cegos (n=170)**

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comuns	Tremor, cefaleia, tontura
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Comum	Astenia

#### **Em combinação com tiazolidinediona**

Em estudos clínicos com a combinação de vildagliptina a uma tiazolidinediona, 0,7% dos pacientes interromperam o

tratamento devido às reações adversas no grupo vildagliptina 50 mg uma vez ao dia + pioglitazona e nenhuma interrupção foi relatada devido às reações adversas tanto no grupo de tratamento com vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia + pioglitazona ou no grupo recebendo placebo + pioglitazona.

Em estudos clínicos, não foram relatados eventos hipoglicêmicos em pacientes recebendo vildagliptina 50 mg uma vez ao dia + pioglitazona 45 mg, a hipoglicemia foi incomum em pacientes recebendo vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia + pioglitazona 45 mg (0,6%), porém, comum em pacientes recebendo placebo + pioglitazona 45 mg (1,9%). Não foi relatado nenhum evento hipoglicêmico grave no grupo recebendo vildagliptina.

No estudo de terapia adjuvante à pioglitazona, a alteração no peso corpóreo comparada ao placebo foi +0,1 kg e +1,3 kg para Galvus® 50 mg uma vez ao dia e Galvus® 50 mg duas vezes ao dia, respectivamente.

A incidência de edema periférico quando a vildagliptina foi adicionada à dose máxima de pioglitazona (45 mg uma vez ao dia) foi 8,2% para 50 mg uma vez ao dia e 7,0% para 50 mg duas vezes ao dia comparada a 2,5% com a pioglitazona sozinha. A incidência de edema quando a vildagliptina foi adicionada à pioglitazona como terapia associada inicial em pacientes virgens de tratamento foi, entretanto, menor que para a pioglitazona sozinha (50 mg uma vez ao dia 3,5%, 50 mg duas vezes ao dia 6,1% versus pioglitazona 30 mg 9,3%).

**Tabela 5 – Reações adversas relatadas em pacientes que receberam Galvus® 50 mg uma vez ao dia (n=146) ou 50 mg duas vezes ao dia (n=158) em combinação com uma tiazolidinediona em estudos duplo-cegos**

<b>Laboratoriais</b>	
Comum	Aumento de peso
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>	
Comum	Edema periférico

#### **Em combinação com insulina**

Em estudo clínico controlado usando vildagliptina 50 mg duas vezes por dia em combinação com insulina, com ou sem metformina concomitante, a incidência global de retirada devido a reações adversas foi de 0,3% no grupo de tratamento com vildagliptina e não houve retiradas no grupo do placebo.

A incidência de hipoglicemia foi similar 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 grave 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 6 – 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, calafrios
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Comuns	Náusea, doença de refluxo gastresofágico
Incomuns	Diarreia, flatulência
<b>Laboratoriais</b>	
Comum	Hipoglicemia

#### **Combinação com metformina e SU**

Não houve retiradas relatadas 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 7 - 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	Hipoglicemias
<b>Distúrbios de pele e tecido subcutâneo</b>	
Comum	Hiperidrose

**Reações adversas ao medicamento de relatos 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® 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, pancreatite, lesões esfoliativas na pele e bolhas.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e sintomas

Em voluntários sadios (7 de 14 voluntários por grupo de tratamento), Galvus® foi administrado uma vez ao dia em doses 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, houve três casos de dor muscular e casos isolados de parestesia leve e transitória, febre, edema e aumento transitório nos níveis de lipase (2x o limite superior da normalidade). Com 600 mg, um voluntário apresentou edema nos pés e mãos, e um aumento excessivo nos níveis de creatinina fosfoquinase (CPK), acompanhado pela elevação da alanina 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.

### Gerenciamento

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

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

MS – 1.0068.1050

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

### Importado por:

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo – SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Novartis Farmacéutica SA, Barberà Del Vallès, Barcelona, Espanha (vide cartucho).

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

<sup>®</sup> = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



CDS 30.07.14

2014-PSB/GLC-0683-s

VPS12

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/09/2014.**

## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	027732/11-30	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	027732/11-30	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	NA	VP7	50 MG COM CT BL AL/AL X 14 50 MG COM CT BL AL/AL X 28 50 MG COM CT BL AL/AL X 56
							NA	VPS7	
27/01/2014	0062666-14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2014	0062666-14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/01/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP8	50 MG COM CT BL AL/AL X 14 50 MG COM CT BL AL/AL X 28 50 MG COM CT BL AL/AL X 56
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados de eficácia</li> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Advertências e precauções</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> <li>- Reações adversas</li> </ul>	VPS8	
07/03/2014	0164904/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2014	0164904/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizeres Legais</li> </ul>	VP9	50 MG COM CT BL AL/AL X 14 50 MG COM CT BL AL/AL X 28 50 MG COM CT BL AL/AL X 56
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizeres Legais</li> </ul>	VPS9	
20/08/2014	0687862/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2014	0687862/14-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizeres Legais (Inclusão do fabricante Novartis Farmacéutica SA, Barberà Del Vallès, Barcelona, Espanha)</li> <li>- Reações Adversas (Texto atualizado enviado pela matriz)</li> </ul>	VP10	50 MG COM CT BL AL/AL X 14 50 MG COM CT BL AL/AL X 28 50 MG COM CT BL AL/AL X 56
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizeres Legais</li> </ul>	VPS10	
11/09/2014	0750788/14-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de	11/09/2014	0750788/14-7	MEDICAMENTO NOVO -	11/09/2014	- Advertências e precauções	VPS11	50 MG COM CT BL AL/AL X 14

Galvus (vildagliptina) / Comprimidos / 50 mg

		Texto de Bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				50 MG COM CT BL AL/AL X 28 50 MG COM CT BL AL/AL X 56
07/10/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para que este medicamento é indicado?</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>- Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VP12	50 MG COM CT BL AL/AL X 14 50 MG COM CT BL AL/AL X 28 50 MG COM CT BL AL/AL X 56

Galvus (vildagliptina) / Comprimidos / 50 mg