

GALVUS®

vildagliptina

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Comprimidos – via oral

GALVUS 50 mg – embalagens contendo 28 ou 56 comprimidos

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido de GALVUS contém 50 mg de vildagliptina.

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio.**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Como este medicamento funciona?**

O *diabetes mellitus* tipo 2 desenvolve-se quando o corpo não produz insulina suficiente ou a insulina que o seu corpo produz não funciona tão bem quanto deveria. Também pode se desenvolver se o corpo produz muito glucagon.

A insulina é uma substância que ajuda a diminuir o nível de açúcar no seu corpo, especialmente após a alimentação. O glucagon é uma outra substância que induz a produção de açúcar pelo fígado causando o aumento do açúcar sanguíneo. Ambas as substâncias são produzidas pelo pâncreas.

GALVUS atua fazendo o pâncreas produzir insulina e menos glucagon. GALVUS ajuda a controlar os níveis sanguíneos de açúcar.

Seu médico prescreverá GALVUS tanto sozinho quanto em combinação a outro antidiabético se um medicamento sozinho não for suficiente para controlar o seu nível sanguíneo de açúcar.

É importante que você continue a seguir a dieta e/ou exercício indicados a você enquanto estiver em tratamento com GALVUS.

Se você tiver alguma dúvida sobre o porquê desse medicamento ter sido indicado a você, pergunte ao seu médico.

Por que este medicamento foi indicado?

Cada comprimido de GALVUS contém 50 mg da substância ativa vildagliptina.

GALVUS é um medicamento usado para tratar pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, cuja condição não pode ser controlada pela dieta e exercício sozinhos. Ele ajuda a controlar os níveis

sanguíneos de açúcar. Tais medicamentos são conhecidos como antidiabéticos orais.

Quando não devo usar este medicamento?

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas a você pelo seu médico mesmo se forem diferentes das informações contidas nessa bula.

Não tome GALVUS

- ♦ Se você for alérgico (hipersensível) à vildagliptina ou a qualquer outro excipiente de GALVUS.

Tome cuidados especiais com GALVUS

- ♦ Se você está ou planeja ficar grávida.
- ♦ Se você está amamentando.
- ♦ Se você tem problemas no rim.
- ♦ Se você tem problemas no fígado.
- ♦ GALVUS não é um substituto da insulina. Você não deve, portanto, receber GALVUS para o tratamento de *diabetes mellitus* tipo 1 (ou seja, se seu corpo não produz insulina) nem para o tratamento de uma condição chamada cetoacidose diabética.

Se qualquer uma das condições acima se aplicarem a você, **fale com o seu médico antes de tomar GALVUS.**

Monitorando seu tratamento com GALVUS

Seu médico deve assegurar que os seguintes testes sejam realizados:

- ♦ Testar regularmente o sangue e a urina para açúcar
- ♦ Checar sua função hepática:
 - no início do tratamento
 - a cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento e regularmente após este período
 - se seu médico o orientou a interromper o tratamento com GALVUS devido à problemas no fígado, você não deve recomeçar o tratamento com GALVUS.

Tomando GALVUS com comida e bebida

GALVUS pode ser tomado junto ou não de uma refeição.

GALVUS e idosos

GALVUS pode ser utilizado por pacientes idosos.

GALVUS e crianças

Não há informações disponíveis sobre o uso de GALVUS em crianças (menores de 18 anos). O uso de GALVUS nesses pacientes não é, portanto, recomendado.

Grávidas

Avise o seu médico se você está, acha que está ou esteja planejando ficar grávida. Seu médico discutirá com você o risco potencial de tomar GALVUS durante a gravidez.

Peça auxílio ao seu médico antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez.

Mulheres amamentando

Não amamente durante o tratamento com GALVUS.

Peça auxílio ao seu médico antes de tomar qualquer medicamento durante a amamentação.

Dirigindo e/ou operando máquinas

Pacientes que sentirem tontura devem evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Informações importantes sobre alguns excipientes de GALVUS

GALVUS contém um excipiente chamado lactose (açúcar do leite). Se você tem grave intolerância à lactose, galactose ou má absorção de glicose-galactose, avise seu médico antes de tomar GALVUS.

Tomando outros medicamentos

Avise o seu médico se você está tomando ou tomou qualquer outro medicamento recentemente. Lembre-se também daqueles que não foram prescritos por um médico.

Esse 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.

Este medicamento é contraindicado a menores de 18 anos.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Como devo usar este medicamento?

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas a você pelo seu médico mesmo se forem diferentes das informações contidas nessa bula. Não tome mais GALVUS do que o seu médico prescreveu.

Aspecto físico

GALVUS 50 mg: comprimido redondo branco a levemente amarelado.

Características organolépticas

Odor e sabor característicos.

Quanto tomar

Seu médico falará exatamente quantos comprimidos de GALVUS tomar.

A dose usual de GALVUS é 50 mg ou 100 mg por dia. A dose de 50 mg deve ser tomada como 50 mg uma vez ao dia (manhã). A dose de 100 mg deve ser tomada como 50 mg duas vezes ao dia (manhã e noite).

Dependendo da sua resposta ao tratamento, seu médico pode sugerir uma dose maior ou menor.

Seu médico prescreverá GALVUS tanto sozinho quanto em combinação a outro antidiabético se um medicamento sozinho não for suficiente para controlar o seu nível sanguíneo de açúcar.

Quando e como tomar GALVUS

GALVUS deve ser tomado pela manhã (50 mg uma vez ao dia) ou pela manhã e à noite (50 mg duas vezes ao dia).

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água.

Por quanto tempo tomar GALVUS

Continue tomando GALVUS todos os dias por quanto tempo o seu médico disser para fazê-lo. Você pode continuar nesse tratamento por um longo período de tempo. O seu médico monitorará regularmente sua condição para checar que o tratamento está surtindo o efeito desejável.

Se seu médico o orientou a interromper o tratamento com GALVUS devido à problemas no fígado, você não deve recomeçar o tratamento com GALVUS.

Se você tiver dúvida sobre quanto tempo tomar GALVUS, fale com o seu médico.

Se você esquecer de tomar GALVUS

Se você se esquecer de tomar GALVUS, tome-o assim que você se lembrar. Tome a sua próxima dose no horário usual. Entretanto, se está quase no horário da próxima dose, não tome a dose esquecida.

Não tome uma dose dobrada para compensar o comprimido esquecido.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Quais os males que este medicamento pode causar?

GALVUS pode mostrar algumas reações adversas em algumas pessoas.

Alguns pacientes apresentaram as seguintes reações adversas enquanto tomavam GALVUS sozinho ou em combinação com outros medicamentos antidiabéticos.

Alguns sintomas necessitam de cuidados médicos imediatos.

Você deve interromper o tratamento com GALVUS e procurar imediatamente seu médico se você apresentar os seguintes sintomas:

- ♦ Face, língua ou garganta inchadas, dificuldade para engolir, dificuldade para respirar, aparecimento repentino de erupção cutânea ou urticária (sintomas de reação alérgica grave conhecida como “angioedema”).
- ♦ Pele e olhos amarelados, náusea, perda de apetite, urina de coloração escura (sintomas de problemas no fígado).

Outros efeitos adversos

Efeitos adversos comuns (ocorrem em menos de 1 em cada 10 pacientes)

Efeitos adversos incomuns (ocorrem em menos de 1 em cada 100 pacientes)

Alguns pacientes apresentaram os seguintes efeitos adversos **enquanto tomavam GALVUS sozinho**:

- ♦ Comum: tontura.
- ♦ Incomuns: dor de cabeça, constipação, mãos, tornozelo ou pés inchados (edema).

Alguns pacientes apresentaram os seguintes efeitos adversos **enquanto tomavam GALVUS em combinação com metformina**:

- ♦ Comuns: tremor, dor de cabeça, tontura.

Alguns pacientes apresentaram os seguintes efeitos adversos **enquanto tomavam GALVUS em combinação com uma sulfonilureia**:

- ♦ Comuns: tremor, dor de cabeça, tontura, fraqueza.

Alguns pacientes apresentaram os seguintes efeitos adversos **enquanto tomavam GALVUS em combinação com uma glitazona**:

- ♦ Comuns: aumento de peso, mãos, tornozelo ou pés inchados (edema).
- ♦ Incomum: dor de cabeça.

Alguns pacientes apresentaram os seguintes efeitos adversos **enquanto tomavam GALVUS em combinação com insulina**:

- ♦ Comuns: dor de cabeça, náusea, hipoglicemia (baixa quantidade de açúcar no sangue), flatulência, azia.

Se qualquer uma dessas condições afetar você, **fale com o seu médico**.

Alguns pacientes têm mostrado outros efeitos colaterais enquanto tomavam Galvus em

monoterapia ou em combinação com outra medicação antidiabética:

- ♦ Prurido

Se alguma dessas condições afetar você, **fale com o seu médico**.

Se você notar qualquer outra reação adversa não mencionada nessa bula, por favor, informe o seu médico.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Se você tomar acidentalmente muitos comprimidos de GALVUS, ou se outra pessoa tomar o seu medicamento, **fale com um médico imediatamente**. Você pode precisar de cuidados médicos. Mostre ao médico o medicamento, se possível.

Onde e como devo guardar este medicamento?

- ♦ Não use após a data de validade indicada na caixa.
- ♦ Mantenha na sua embalagem original.
- ♦ Mantenha longe do alcance das crianças.
- ♦ Não use nenhuma caixa de GALVUS que esteja danificada ou que mostre sinais de adulteração.
- ♦ Mantenha GALVUS em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANÇE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

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

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 (glicemia normal), 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 da hipersecreção inapropriada de glucagon que ocorre durante as refeições atenua a resistência insulínica.

O aumento da relação insulina/glucagon no indivíduo hiperglicêmico, 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.

Experiência clínica

Mais de 15.000 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 participou de estudos clínicos, duplo-cegos, placebo- e ativo-controlados de até 2 anos de duração. Nesses estudos, a vildagliptina foi administrada em 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 de 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.

No geral, a vildagliptina melhorou o controle glicêmico quando administrada em monoterapia ou em combinação com metformina, sulfonilureia ou, tiazolidinediona, conforme relevante redução da HbA_{1C} demonstrada ao término dos estudos (Veja Tabela 1).

Em estudos clínicos, a magnitude das reduções da HbA_{1C} com vildagliptina foi maior em pacientes com HbA_{1C} iniciais mais elevadas.

Em um estudo de 52 semanas (LAF2309), a vildagliptina (100 mg/dia) reduziu os níveis de HbA_{1C} em -1% comparado a -1,4% para a metformina (titulada a 2g/dia) e a não inferioridade estatística

não foi alcançada. Pacientes tratados com vildagliptina relataram significativamente menor incidência de reações adversas gastrointestinais *versus* aqueles tratados com metformina.

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_{1c} 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 (-0,3kg). A incidência de edema periférico foi menor no grupo recebendo vildagliptina quando comparado ao grupo em rosiglitazona (2,1% vs. 4,1%, respectivamente).

Em um estudo de 24 semanas (LAF2354), vildagliptina (50 mg duas vezes ao dia) foi comparada à pioglitazona (30 mg 1 vez ao dia) em pacientes controlados inadequadamente com metformina. Reduções médias a partir da HbA_{1c} 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 em pacientes com HbA_{1c} inicial >9,0% foi maior (-1,5%) 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_{1c} foram similares entre grupos de tratamento e diferenças no peso corpóreo foram aumentadas.

Em estudo de 2 anos de duração (LAF2308), a vildagliptina (100 mg/dia) foi comparada à glimepirida (até 6 mg/dia) como terapia de adição em pacientes tratados com metformina. Após 1 ano, reduções médias na HbA_{1c} 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_{1c} foi similar aos valores basais em ambos grupos de tratamento e as mudanças no peso corpóreo e diferenças na hipoglicemia foram mantidas.

Em estudo de 2 anos de duração (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_{1c} 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).

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).

Estudos placebo-controlados em monoterapia	HbA_{1c} inicial média (%)	Varição da HbA_{1c} inicial (%) versus semana 24	Varição média placebo-coriçada da HbA_{1c} inicial (%) versus semana 24 (IC 95%)
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
Estudos em terapia combinada			
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	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)

vezes ao dia + pioglitazona (N=136)			
Estudo 2311: vildagliptina 50 mg, duas vezes ao dia + insulina (N=125)	8,5	-0,5	-0,3* (-0,5, -0,0)
			* p < 0,05 vs placebo ou placebo + tratamento prévio

Propriedades farmacocinéticas

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.

Absorção

Após a administração oral no jejum, a vildagliptina é rapidamente absorvida com o pico de concentração plasmática observado a 1,75 hora. A coadministração com alimento diminui levemente a taxa de absorção da vildagliptina, caracterizado pela diminuição de 19% na concentração plasmática, e atraso no 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 se distribui 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.

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.

Excreção e eliminação

Após a administração oral de vildagliptina-[¹⁴C], 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 independe da dose.

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 da vildagliptina 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

Em voluntários com insuficiência renal leve, moderada e grave e em pacientes com doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise, a exposição sistêmica à vildagliptina foi aumentada ($C_{máx}$ 8%-66%; ASC 32%-134%) comparada a voluntários com função renal normal. A exposição ao metabólito inativo (LAY151) aumentou com a piora da gravidade da insuficiência renal (ASC 1,6 a 6,7 vezes). Alterações na exposição à vildagliptina não foram correlacionadas com a

Deleted: a

gravidade da insuficiência renal, enquanto alterações na exposição ao metabólito inativo tiveram correlação. A meia-vida de eliminação da vildagliptina não foi afetada pela insuficiência renal. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve. Devido à experiência limitada, o uso de GALVUS não é recomendado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou em pacientes com ESRD em hemodiálise (veja “Advertências”).

Idosos

Em voluntários sadios idosos (≥ 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). Neste estudo, 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 incidência de hemangiosarcoma foi aumentada em camundongos machos tratados com doses 42 a 240 vezes a máxima prevista para humanos. Em camundongos fêmeas o aumento da incidência de hemangiomas ocorreu 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 ou 60 vezes em fêmeas, daquelas previstas para uso humano.

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 fígado 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 ≥ 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 ≥ 20 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição humana ASC na dose de 100 mg). Foram observadas lesões necróticas no rabo nas doses ≥ 80 mg/kg/dia. Deve-se ressaltar que a vildagliptina mostra 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.

Indicações

GALVUS é indicado como adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2.

- Como monoterapia.
- Em combinação com cloridrato de metformina, sulfonilureia (SU), tiazolidinediona (TZD) ou insulina quando dieta, exercício e um único agente antidiabético não resultarem em um controle glicêmico adequado.

Contraindicações

GALVUS é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à vildagliptina ou a qualquer um dos excipientes (veja "Composição").

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Via oral.

GALVUS deve ser mantido em sua embalagem original, a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

Posologia

A manutenção da terapia antidiabética deve ser individualizada.

A dose diária recomendada de GALVUS para a monoterapia ou em combinação com cloridrato de metformina, TZD ou insulina é de 50 mg ou 100 mg diários.

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

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

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.

GALVUS pode ser administrado com ou sem alimento.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal

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.

Em pacientes com insuficiência renal leve não são requeridos ajustes na dose de GALVUS. GALVUS não é, entretanto, recomendado a pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise (veja “Advertências” e “Características farmacológicas”).

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 geral entre essa população e pacientes jovens. Nenhum ajuste de dose é, então, necessário em pacientes idosos (veja “Características farmacológicas”).

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 (veja “Características farmacológicas”).

Advertências

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.

Insuficiência renal

Há experiência limitada em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave e em pacientes com doença renal em fase terminal (ESRD) em hemodiálise. Portanto, o uso de GALVUS não é recomendado a esses 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. GALVUS não é recomendado em pacientes com níveis pré-tratamento acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade para ALT ou AST. 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 de transaminases devem ser monitorizados através de segunda avaliação para confirmar o achado e posteriormente controlado até que a(s) anormalidade(s) retorne(m) ao normal. Se um aumento de 3x ou mais o 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 de função hepática, o tratamento com vildagliptina não deve ser reiniciado.

Outros

Os comprimidos de GALVUS contêm lactose. GALVUS não é, por isso, recomendado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência da lactase ou má absorção de glicose-galactose.

Gravidez

Estudos de fertilidade foram conduzidos em ratos com doses até 200 vezes acima da dose humana e não evidenciaram problemas com fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce devido à vildagliptina. A vildagliptina não mostrou teratogenicidade em ratos ou em coelhos. Não há, entretanto, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e, assim, a vildagliptina não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que os benefícios à mãe sejam superiores aos riscos potenciais ao feto.

Nem sempre os estudos em animais prevêem a resposta em humanos. Uma vez que, as informações atuais sugerem fortemente que a hiperglicemia durante a gravidez é associada a uma alta incidência de anormalidades congênitas, assim como com o aumento da morbidade e mortalidade neonatal, a maioria dos especialistas recomenda que a monoterapia com insulina seja utilizada durante a gravidez a fim de manter a glicemia o mais próximo possível da normalidade.

Esse 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 é sabido se a vildagliptina é excretada no leite humano, não se deve administrar GALVUS a mães que estejam amamentando.

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.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Veja “Características farmacológicas”, “Contraindicações”, “Posologia” e “Advertências”.

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 comedições que são substratos, inibidores ou indutores dessas enzimas.

Deleted: -

Além disso, a vildagliptina não afeta a depuração metabólica de co-medições 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 medições comumente coprescritas para pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 ou medições 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, cloridrato de metformina), anlodipino, digoxina, ramipril, sinvastatina, valsartana ou varfarina.

Deleted: -

Deleted: -

Reações adversas a medicamentos

Dados de segurança foram obtidos de 3.784 pacientes expostos à vildagliptina na 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) em estudos clínicos controlados de no mínimo 12 semanas de duração. Desses pacientes, 2.264 foram expostos à vildagliptina como monoterapia e 1.520 foram expostos à vildagliptina como terapia combinada a outro agente antidiabético. 2.682 pacientes foram tratados com vildagliptina 100 mg diários (2.027 com 50 mg, duas vezes ao dia e 655 com 100 mg uma vez ao dia) e 1.102 pacientes foram tratados com vildagliptina 50 mg uma vez ao dia.

A maioria das reações adversas nesses estudos foram leves e transitórias, 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 3x 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 a colestase ou icterícia.

As reações adversas reportadas 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. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

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, reportada 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 reportadas 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 duplos-cegos**Distúrbios do sistema nervoso**

Comum Tontura

Incomum Cefaleia

Distúrbios gastrointestinais

Incomum Constipação

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Incomum Edema periférico

Estudos clínicos de longa duração (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, 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 reportado nenhum evento hipoglicêmico grave no grupo recebendo vildagliptina nos estudos controlados como terapia adjuvante.

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

Tabela 3 – Reações adversas reportadas 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 duplos-cegos

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns Cefaleia, tremor, vertigem

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.

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 vs. 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% vs. 0,6% para placebo + glimepirida. Não foi reportado nenhum evento hipoglicêmico grave no grupo recebendo vildagliptina nos estudos controlados como terapia adjuvante.

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

Tabela 4 – Reações adversas reportadas em pacientes que receberam GALVUS 50 mg uma vez ao dia em combinação com uma sulfonilureia em estudos duplos-cegos (n=170)

Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns	Cefaleia, tremor, vertigem
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Comum	Astenia

Em combinação com tiazolidinediona

Em estudos clínicos com a combinação de vildagliptina à uma tiazolidinediona, 0,7% dos pacientes interromperam o tratamento devido às reações adversas no grupo de vildagliptina 50 mg uma vez ao dia + pioglitazona e nenhuma desistência foi reportada 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 reportado nenhum evento hipoglicêmico grave no grupo recebendo vildagliptina nos estudos controlados como terapia adjuvante.

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

dia, respectivamente.

A incidência de edema periférico quando 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 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%).

Deleted: ;

Tabela 5 – Reações adversas reportadas 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 duplos-cegos

Investigações	
Comum	Aumento de peso
Distúrbios vasculares	
Comum	Edema periférico

Em combinação com insulina

Em estudos clínicos, não houve aumento do risco, incidência ou gravidade de eventos hipoglicêmicos, comparado ao placebo quando GALVUS foi adicionado à insulina.

GALVUS 50 mg duas vezes ao dia em combinação com insulina teve uma alteração média no peso corpóreo de +0,9 kg *versus* placebo.

Tabela 6 – Reações adversas reportadas em pacientes que receberam GALVUS 50 mg duas vezes ao dia em combinação com insulina (n=144)

Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	Cefaleia
Distúrbios gastrointestinais	
Comuns	Náusea, flatulência, doença de refluxo gastresofágico
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Comum	Hipoglicemia

Experiência pós-comercialização

Durante a experiência pós-comercialização, a seguinte reação adversa foi reportada (frequência

não conhecida): urticária.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

Superdose

Sinais e sintomas

Em voluntários sadios (sete de quatorze 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 ULN). 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.

Armazenagem

GALVUS deve ser mantido em sua embalagem original, a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

Reg. MS – 1.0068.1050

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Importado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira



Deleted: e embalado

Venda sob prescrição médica

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

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

BPI 12.03.09

(2009-PSB/GLC-0176-s)