

GALVUS™ MET COMBI-PACK

vildagliptina + cloridrato de metformina

Formas farmacêuticas, via de administração e apresentações

Comprimidos + comprimidos revestidos – via oral

vildagliptina 50 mg + cloridrato de metformina 500 mg ou vildagliptina 50 mg + cloridrato de metformina 850 mg – em embalagem contendo: 56 + 56 comprimidos de vildagliptina + comprimidos revestidos de cloridrato de metformina, respectivamente.

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina.

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

Cada comprimido revestido contém 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina.

Excipientes: povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol.**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Como este medicamento funciona?**

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

A insulina é uma substância que ajuda a diminuir o nível sanguíneo de açúcar, especialmente após a alimentação. O glucagon é uma substância que induz a produção de açúcar pelo fígado causando o aumento do açúcar sanguíneo. Ambos são produzidos pelo pâncreas.

GALVUS MET COMBI-PACK atua fazendo o pâncreas produzir mais insulina e menos glucagon (efeito da vildagliptina) e também ajudando o corpo a utilizar melhor a insulina que produz (efeito do cloridrato de metformina). GALVUS MET COMBI-PACK ajuda a controlar os níveis sanguíneos de açúcar.

É importante que você continue a seguir a dieta e/ou exercício indicados a você enquanto estiver sob tratamento com GALVUS MET COMBI-PACK.

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?

GALVUS MET COMBI-PACK é uma combinação de comprimidos e cada um deles contém uma substância ativa: a vildagliptina e o cloridrato de metformina. Ambas substâncias pertencem ao grupo dos medicamentos conhecidos como “antidiabéticos orais”.

Há duas combinações disponíveis (vildagliptina/cloridrato de metformina): 50/500 mg e 50/850 mg. GALVUS MET COMBI-PACK é um medicamento utilizado para o tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2. Ele é prescrito junto com a dieta e o exercício em pacientes já tratados com vildagliptina e cloridrato de metformina em comprimidos separados, ou para aqueles cujo *diabetes mellitus* tipo 2 não esteja adequadamente controlado com cloridrato de metformina ou vildagliptina em monoterapia.

GALVUS MET COMBI-PACK ajuda a reduzir os níveis sanguíneos de açúcar e por isso também é um antidiabético oral.

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 MET COMBI-PACK

♦ Se você for alérgico (hipersensível) à vildagliptina, ao cloridrato de metformina ou a qualquer

outro excipiente desses comprimidos.

- ♦ Se você tem problemas nos rins.
- ♦ Se você teve recentemente um ataque do coração, tem insuficiência cardíaca, ou tem problemas circulatórios graves, incluindo choque, ou dificuldades respiratórias.
- ♦ Se você tem ou teve complicações sérias com o seu diabetes, como cetoacidose diabética (uma complicação do diabetes envolvendo perda rápida de peso, náusea ou vômito) ou coma diabético.
- ♦ Se você for submetido à exames radiográficos com uso de contraste (um tipo específico de exame radiográfico envolvendo o uso de contraste injetável). Você deverá interromper temporariamente o tratamento com GALVUS MET COMBI-PACK no dia e nos próximos dias que se seguem à realização deste procedimento.

Cuidados especiais com GALVUS MET COMBI-PACK

- ♦ GALVUS MET COMBI-PACK não é um substituto da insulina. Você não deve, portanto, receber GALVUS MET COMBI-PACK para o tratamento de *diabetes mellitus* tipo 1 (ou seja, quando o seu corpo não produz insulina) nem para o tratamento de uma condição chamada cetoacidose diabética.
- ♦ Se você sentir um ou mais dos seguintes sintomas: frio e desconforto, dor muscular, sonolência, náusea ou vômito grave, dor abdominal, tontura, batimento cardíaco irregular (palpitação) ou respiração acelerada. Muito raramente, pacientes tomando cloridrato de metformina (uma das substâncias ativas de GALVUS MET COMBI-PACK) podem desenvolver uma condição chamada acidose lática (muito ácido lático no sangue). Isso é mais comum ocorrer em pacientes cujos rins não estão funcionando adequadamente.
- ♦ Se você sentir náusea, sudorese, fraqueza, tontura, tremor ou dor de cabeça, que são sinais de nível de açúcar sanguíneo (glicose) baixo, que podem ocorrer devido à falta de comida, exercício físico vigoroso sem ingestão de comida ou pela ingestão excessiva de álcool (geralmente não ocorre com o uso isolado de GALVUS MET COMBI-PACK).

Se você sentir algum desses sintomas, **pare de tomar GALVUS MET COMBI-PACK e consulte um médico imediatamente.**

- ♦ Se você for submetido a uma operação sob anestesia geral, você pode precisar parar de tomar GALVUS MET COMBI-PACK por alguns dias, antes e depois do procedimento.
- ♦ Se você toma álcool excessivamente, tanto todos os dias quanto somente esporadicamente.
- ♦ Se você tem doença no fígado.
- ♦ Se o controle do seu nível de açúcar sanguíneo piorar repentinamente, se você apresentar testes sanguíneos anormais ou se sentir doente, contate seu médico.

Se qualquer uma das condições acima se aplicarem a você, fale com o seu médico.

Monitorando seu tratamento com GALVUS MET COMBI-PACK

Seu médico deve assegurar que os seguintes testes sejam realizados:

- ♦ Testar regularmente o sangue e a urina para açúcar.
- ♦ Checar a função dos seus rins:
 - no início do tratamento;
 - ao menos uma vez ao ano enquanto você estiver em tratamento;
 - mais frequentemente se você for idoso.
- ♦ Checar a função do seu fígado:
 - 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.
- ♦ Teste sanguíneo pelo menos uma vez ao ano.
- ♦ Pode-se realizar uma checagem dos níveis de vitamina B₁₂ pelo menos a cada dois a três anos.

Tomando GALVUS MET COMBI-PACK com comida e bebida

É recomendado que você tome seus comprimidos de GALVUS MET COMBI-PACK com ou logo após as refeições. Isso reduzirá as chances de você sentir desconforto no estômago.

GALVUS MET COMBI-PACK e idosos

GALVUS MET COMBI-PACK deve somente ser utilizado em pacientes idosos se eles não tiverem nenhum problema nos rins. Se você for idoso, seu médico checará a função dos seus rins várias vezes ao ano.

GALVUS MET COMBI-PACK e crianças

Não há informações disponíveis sobre o uso de GALVUS MET COMBI-PACK em crianças (menores de 18 anos). O uso de GALVUS MET COMBI-PACK 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 MET COMBI-PACK 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 MET COMBI-PACK. Peça auxílio ao seu médico antes de tomar qualquer medicamento durante a amamentação.

Dirigindo e/ou operando máquinas

Se você sentir tontura enquanto estiver tomando GALVUS MET COMBI-PACK, não dirija veículos e/ou utilize qualquer ferramenta e/ou opere máquinas até que você se sinta normal.

Informações importantes sobre alguns excipientes de GALVUS MET COMBI-PACK

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

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. Isso é particularmente importante com os seguintes medicamentos:

- ◆ Certos medicamentos utilizados para tratar infecções (p.ex. vancomicina, trimetoprima)
- ◆ Certos medicamentos utilizados para tratar inflamações (p.ex. corticosteróides)
- ◆ Certos medicamentos utilizados para tratar pressão alta (p.ex. amilorida, triantereno, nifedipino, diuréticos)
- ◆ Certos medicamentos utilizados para tratar batimentos cardíacos irregulares (p.ex. digoxina, quinidina)
- ◆ Certos medicamentos utilizados para reduzir a dor (p.ex. morfina)
- ◆ Certos medicamentos utilizados para tratar distúrbios do estômago (p.ex. cimetidina, ranitidina)
- ◆ Certos medicamentos utilizados para tratar alguns distúrbios psiquiátricos (p.ex. fenotiazina)
- ◆ Certos medicamentos utilizados para tratar distúrbios da tiróide
- ◆ Contraceptivos orais, certos medicamentos utilizados para reduzir os sintomas nas mulheres em menopausa ou osteoporose (p.ex. estrogênio)

Não beba álcool excessivamente ou tome medicamentos que contenham álcool enquanto estiver tomando GALVUS MET COMBI-PACK.

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

Este medicamento é contra-indicado 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 MET COMBI-PACK do que o seu médico prescreveu.

Aspecto físico

Comprimido de vildagliptina de 50 mg: redondo branco a levemente amarelado.
Comprimido de cloridrato de metformina de 500 mg: revestido, redondo e branco.
Comprimido de cloridrato de metformina de 850 mg: revestido oval e branco.

Características organolépticas

Odor e sabor característicos.

Quanto tomar

Seu médico falará exatamente quantos comprimidos de GALVUS MET COMBI-PACK tomar. A dose usual de GALVUS MET COMBI-PACK é de 50/500 mg ou 50/850 mg duas vezes ao dia (um comprimido de cada pela manhã e novamente à noite). Dependendo da sua resposta ao tratamento, seu médico poderá sugerir uma dose maior ou menor.

Quando e como tomar GALVUS MET COMBI-PACK

GALVUS MET COMBI-PACK deve ser tomado pela manhã e à noite conforme descrito anteriormente. É recomendado que você tome seus comprimidos com ou logo após as refeições. Isso reduzirá as chances de você sentir desconforto no estômago. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água.

Por quanto tempo tomar GALVUS MET COMBI-PACK

Continue tomando GALVUS MET COMBI-PACK 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 se o tratamento está surtindo o efeito desejável. Se seu médico o orientou a interromper o tratamento com GALVUS MET COMBI-PACK devido à problemas no fígado, você não deve recomeçar o tratamento com GALVUS MET COMBI-PACK. Se você tiver dúvida sobre quanto tempo tomar GALVUS MET COMBI-PACK, fale como seu médico.

Se você esquecer de tomar GALVUS MET COMBI-PACK

É aconselhável tomar seu medicamento no mesmo horário todos os dias. Se você esquecer de tomar GALVUS MET COMBI-PACK, tome-o assim que você se lembrar e 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 MET COMBI-PACK pode apresentar algumas reações adversas em algumas pessoas. Alguns pacientes têm apresentado as seguintes reações adversas enquanto tomavam GALVUS MET COMBI-PACK.

Algumas reações adversas que podem ser graves

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

- ♦ Frio, desconforto, dor muscular, sonolência, náusea ou vômito grave, dor abdominal, perda de peso inexplicável, tontura, batimento cardíaco irregular (palpitação) ou respiração ofegante (sintomas de acidose lática).

- ♦ 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 com pouca coloração (sintomas de hepatite).

Se você sentir qualquer uma dessas reações, **fale com o seu médico imediatamente.**

Algumas reações adversas muito comuns

Essas reações adversas podem afetar mais de 1 a cada 10 pacientes:

- ♦ Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, perda de apetite.

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

Algumas reações adversas comuns

Essas reações adversas podem afetar menos de 1 a cada 10 pacientes:

- ♦ Tontura, dor de cabeça, tremor involuntário, gosto metálico.

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

Algumas reações adversas incomuns

Essas reações adversas podem afetar menos de 1 a cada 100 pacientes:

- ♦ Constipação, mãos, tornozelos e pés inchados (edema).

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

Algumas reações adversas muito raras

Essas reações adversas podem afetar menos de 1 a cada 10.000 pacientes:

- ♦ Vermelhidão na pele, coceira, diminuição do nível sanguíneo de vitamina B₁₂, resultados anormais em alguns testes hepáticos.

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

Se você notar qualquer outra reação adversa não mencionada nessa bula, por favor, informe ao 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 ou se outra pessoa tomar o seu medicamento, **fale com o um médico imediatamente.** Você pode precisar de cuidados médicos. Se possível, mostre ao médico o medicamento.

Onde e como devo guardar este medicamento?

- ♦ Não use após a data de validade indicada na caixa.
- ♦ Mantenha na sua embalagem original.
- ♦ Não utilize nenhuma caixa de GALVUS MET COMBI-PACK que esteja danificada ou que mostre sinais de adulteração.
- ♦ Mantenha GALVUS MET COMBI-PACK em temperatura ambiente (entre 15°C 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

GALVUS MET COMBI-PACK

GALVUS MET COMBI-PACK combina dois agentes antidiabéticos orais com diferentes mecanismos de ação para melhorar o controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2: a vildagliptina, um membro da classe dos inibidores da DPP-4 (dipeptidil-peptidase-4) e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

A eficácia e segurança foram estabelecidas tanto para monoterapia da vildagliptina quanto do cloridrato de metformina e a eficácia e segurança da co-administração foram avaliadas em dois estudos clínicos. Nesses estudos clínicos estabeleceram-se os benefícios da vildagliptina quando associada à pacientes com controle inadequado do *diabetes mellitus* tipo 2 enquanto tratados com o cloridrato de metformina.

Em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, cuja hiperglicemia estava inadequadamente controlada com a dose máxima de cloridrato de metformina em monoterapia, a adição de vildagliptina (50 mg uma vez ao dia ou 100 mg em doses divididas) por 24 semanas levou a uma redução estatisticamente significativa na HbA_{1c} e aumento da proporção de pacientes que atingiu redução de pelo menos 0,7% na HbA_{1c}, quando comparados aos pacientes que continuaram com cloridrato de metformina em monoterapia. O valor inicial de HbA_{1c} (%) médio do grupo era de 8,3% (placebo mais cloridrato de metformina) a 8,4% (em ambos os grupos vildagliptina mais cloridrato de metformina). A vildagliptina combinada ao cloridrato de metformina resultou em uma redução adicional média estatisticamente significativa na HbA_{1c} comparada ao placebo (diferença entre os grupos de -0,7% a -1,1% para 50 mg e 100 mg de vildagliptina, respectivamente). A proporção de pacientes que atingiu uma diminuição clinicamente significativa e robusta na HbA_{1c} (definida como uma diminuição \geq 0,7% da medida inicial) foi estatisticamente significativa e maior em ambos os grupos de vildagliptina mais cloridrato de metformina (46% e 60%, respectivamente) quando comparados ao grupo cloridrato de metformina mais placebo (20%). Os pacientes com a combinação de vildagliptina mais cloridrato de metformina não apresentaram uma alteração significativa no peso corpóreo quando comparados à medida inicial. Após 24 semanas, houve uma diminuição em relação à medida inicial, tanto da pressão sanguínea sistólica quanto da diastólica, nos grupos tratados com vildagliptina combinada ao cloridrato de metformina. As variações médias foram -2,0/-0,8 mmHg, -3,5/-2,2 mmHg e -0,8/-0,1 mmHg, em pacientes recebendo cloridrato de metformina combinado à vildagliptina 50 mg ao dia, vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia e placebo, respectivamente. A incidência de eventos adversos gastrintestinais foi de 10% a 15% nos grupos de vildagliptina mais cloridrato de metformina quando comparada a 18% do grupo de cloridrato de metformina mais placebo.

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

vildagliptina

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 a 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.

Através do aumento dos níveis endógenos dessas incretinas, a vildagliptina intensifica a sensibilidade das células beta à glicose, resultando na melhora da secreção da insulina glicose-dependente. Isso é associado à melhora nos parâmetros de avaliação da função da célula beta. O nível de melhora da função da célula beta é dependente do grau inicial de sua insuficiência; em indivíduos não diabéticos (glicemia normal), a vildagliptina não estimula a secreção de insulina ou reduz a glicemia.

Através do aumento endógeno nos níveis de GLP-1, a vildagliptina melhora a sensibilidade das células alfa à glicose, resultando em uma secreção de glucagon glicose-apropriada. A redução da hipersecreção inapropriada de glucagon 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 a redução da glicemia.

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

Experiência clínica

Um total de 5.759 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 participou de 13 estudos clínicos, duplo-cego, placebo- ou ativo-controlados de no mínimo 12 semanas de duração de tratamento. Nesses estudos, a vildagliptina foi administrada a 3.784 pacientes em doses diárias de 50 mg uma vez ao dia (n=1.102), 50 mg duas vezes ao dia (n=2.027) ou 100 mg uma vez ao dia (n=655). O número de pacientes homens e mulheres recebendo vildagliptina 50 mg uma vez ao dia ou 100 mg diários foi 2.069 e 1.715, respectivamente. O número de pacientes recebendo vildagliptina 50 mg uma vez ao dia ou 100 mg diários com 65 anos de idade ou mais foi 664 sendo que 121 dos pacientes tinham 75 anos de idade ou mais. Nesses estudos, a vildagliptina foi administrada como monoterapia em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 sem tratamento prévio 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, como demonstrado pelas reduções clinicamente relevantes da HbA_{1c} e glicose plasmática em jejum ao final do estudo em relação aos valores iniciais. Quando administrado como monoterapia ou em combinação com cloridrato de metformina em estudos de até 52 semanas de duração, as melhoras na homeostase glicêmica foram duradouras.

cloridrato de metformina

O cloridrato de metformina melhora a tolerância à glicose em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, diminuindo a glicemia tanto basal quanto pós-prandial. O cloridrato de metformina diminui a produção hepática de glicose, a absorção intestinal da glicose e aumenta a sensibilidade à insulina através do aumento da captação e da utilização periférica da glicose. Ao contrário das sulfoniluréias, o cloridrato de metformina não causa hipoglicemia em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 nem em pessoas não-diabéticas (exceto em circunstâncias especiais) e não causa hiperinsulinemia. Com a terapia do cloridrato de metformina, a secreção de insulina permanece inalterada enquanto os níveis de insulina no jejum e a resposta à insulina plasmática durante o dia podem, na verdade, diminuir.

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

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

vildagliptina

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

cloridrato de metformina

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

Linearidade

vildagliptina

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

Distribuição

vildagliptina

A ligação da vildagliptina à proteína plasmática 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.

cloridrato de metformina

O volume de distribuição aparente (V/F) do cloridrato de metformina, após doses únicas orais de 850 mg é, em média, de 654 ± 358 L. A fração do cloridrato de metformina ligado às proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante, ao contrário das sulfoniluréias, que se liga em 90% às proteínas. Em função do tempo, o cloridrato de metformina se compartimentaliza nos eritrócitos. Nas doses clínicas e esquemas de dosagem usuais, as concentrações plasmáticas do cloridrato de metformina no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 24-48 horas e são

geralmente < 1 microgramas/mL. Durante estudos clínicos controlados de cloridrato de metformina, os níveis plasmáticos máximos não excederam 5 microgramas/mL, mesmo nas doses máximas.

Metabolismo

vildagliptina

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

Excreção e eliminação

vildagliptina

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 saudáveis, a depuração plasmática total 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.

cloridrato de metformina

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

Populações especiais

Gênero

vildagliptina

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

cloridrato de metformina

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

Obesidade

vildagliptina

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

Insuficiência hepática

vildagliptina

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da vildagliptina foi estudado em voluntários com insuficiência hepática leve, moderada e grave, baseado na escala *Child-Pugh* (de 6 para leve

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

O uso da vildagliptina não é recomendado 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.

cloridrato de metformina

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

Insuficiência renal *vildagliptina*

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 ($C_{\text{máx}}$ 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 a vildagliptina não foram correlacionadas com 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. Baseada na avaliação de segurança, tolerabilidade e eficácia da vildagliptina nos pacientes que participaram dos estudos clínicos cujas taxas de filtração glomerular foram menores que 60 mL/min, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve. O uso de vildagliptina não é recomendado em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou em pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise (veja "Advertências").

cloridrato de metformina

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

Idosos *vildagliptina*

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

cloridrato de metformina

Dados limitados dos estudos controlados de farmacocinética do cloridrato de metformina em voluntários idosos sadios sugerem que a depuração plasmática total do cloridrato de metformina é diminuída, a meia-vida prolongada e $C_{\text{máx}}$ aumentado, quando comparados a voluntários jovens sadios. Com esses dados, aparentemente a alteração na farmacocinética do cloridrato de metformina relacionada à idade é primariamente devida a uma alteração na função renal.

GALVUS MET COMBI-PACK não deve ser iniciado em pacientes ≥ 80 anos de idade a menos que a medida da depuração de creatinina demonstre que a função renal não está reduzida.

Pacientes pediátricos

Não há dados de farmacocinética disponíveis.

Grupos étnicos *vildagliptina*

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

cloridrato de metformina

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

Dados de segurança pré-clínica

Estudos animais de até 13 semanas de duração têm sido conduzidos com a combinação dos fármacos de GALVUS MET COMBI-PACK. Não foi identificada nenhuma nova toxicidade relacionada à associação. Os dados seguintes são achados de estudos realizados com a vildagliptina e o cloridrato de metformina individualmente.

vildagliptina

Foi conduzido um estudo de carcinogenicidade de dois anos em ratos com doses orais de até 900 mg/kg (aproximadamente 200 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada). Não foi observado nenhum aumento na incidência de tumores atribuídos à vildagliptina. Foi conduzido um estudo de carcinogenicidade de dois anos em camundongos com doses orais de até 1.000 mg/kg (até 240 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada). A incidência de tumor mamário aumentou em camundongos fêmeas quando receberam 150 vezes a dose máxima prevista de vildagliptina para o uso em humanos; mas não aumentou quando a dose utilizada foi de aproximadamente 60 vezes a dose máxima prevista para uso em humanos. A incidência de hemangiosarcoma foi aumentada em camundongos machos tratados com doses 42-240 vezes a exposição máxima prevista para humanos e em camundongos fêmeas com doses 150 vezes maiores que a máxima prevista para humanos. Não foi observado nenhum aumento significativo na incidência de hemangiosarcoma quando foram utilizadas doses de aproximadamente 16 vezes para camundongos machos e aproximadamente 60 vezes para fêmeas daquelas previstas para o uso humano.

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

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 a dose humana de exposição – ASC - na dose de 100 mg) foram observadas apenas bolhas. Isso foi reversível apesar do tratamento ter sido continuado e não foram associados à anormalidades histopatológicas. Foram notadas esfoliação, descamação e fragilidade cutânea e úlceras em 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 do 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. Lesões na pele não foram reversíveis em macacos tratados com dose 160 mg/kg/dia durante um período de recuperação de 4 semanas. Lesões de pele não foram observadas em outras espécies de animais ou em humanos tratados com vildagliptina.

cloridrato de metformina

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

Têm sido realizados estudos de carcinogenicidade em longo prazo com o cloridrato de metformina em ratos (duração de dose 104 semanas) e camundongos (duração de dose de 91 semanas) em doses de até e incluindo 900 mg/kg/dia e 1.500 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são ambas aproximadamente quatro vezes a dose máxima diária recomendada a humanos de 2.000 mg baseada na superfície corpórea. Nenhuma evidência de carcinogenicidade com o cloridrato de

metformina foi encontrada tanto em camundongos machos quanto em fêmeas. Similarmente, não foi observado potencial tumorigênico com o cloridrato de metformina em ratos machos. Houve, entretanto, um aumento na incidência de pólipos benignos de estroma uterino em ratos fêmeas tratados com 900 mg/kg/dia.

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

Indicações

GALVUS MET COMBI-PACK é indicado como adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, cuja glicemia não está adequadamente controlada com cloridrato de metformina ou vildagliptina em monoterapia ou aqueles já tratados com a vildagliptina mais o cloridrato de metformina em combinação livre.

Contra-indicações

Hipersensibilidade

GALVUS MET COMBI-PACK é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à vildagliptina, ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes (veja “Composição”).

Doença renal

GALVUS MET COMBI-PACK é contra-indicado a pacientes com doença renal ou disfunção renal [detectado p.ex. pelos níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (> 135 micromol/L) em homens, e $\geq 1,4$ mg/dL (> 110 micromol/L) em mulheres ou pela depuração anormal de creatinina] que podem também resultar de condições como choque cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou septicemia (veja “Posologia” e “Advertências”).

Insuficiência cardíaca congestiva

GALVUS MET COMBI-PACK é contra-indicado a pacientes com insuficiência cardíaca congestiva necessitando de tratamento farmacológico (veja “Advertências”).

Cetoacidose diabética

GALVUS MET COMBI-PACK é contra-indicado a pacientes com acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. A cetoacidose diabética deve ser tratada com insulina.

Estudos radiológicos

GALVUS MET COMBI-PACK deve ser temporariamente descontinuado em pacientes que se submeterão a estudos radiológicos envolvendo a administração intravascular de materiais de contraste iodados, uma vez que o uso de tais produtos pode resultar em alterações agudas da função renal (veja “Advertências”).

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Via oral.

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

Posologia

O manejo da terapia antidiabética no controle do *diabetes mellitus* tipo 2 deve ser individualizada com base na efetividade e tolerabilidade. Quando do uso de GALVUS MET COMBI-PACK, não exceder a dose diária máxima de vildagliptina de 100 mg ao dia ou de cloridrato de metformina de 1.700 mg ao dia.

A dose inicial recomendada de GALVUS MET COMBI-PACK deve ser baseada no regime atual do paciente com vildagliptina e/ou cloridrato de metformina. GALVUS MET COMBI-PACK deve ser administrado com as refeições para reduzir os eventos adversos gastrointestinais associados ao cloridrato de metformina.

A dose usual de GALVUS MET COMBI-PACK é de 50/500 mg ou 50/850 mg duas vezes ao dia (um comprimido de cada pela manhã e novamente à noite).

Pacientes com insuficiência renal

GALVUS MET COMBI-PACK não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal ou disfunção renal, p.ex. níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (> 135 micromol/L) em homens e $\geq 1,4$ mg/dL (> 110 micromol/L) em mulheres (veja “Contra-indicações” e “Advertências”).

Pacientes com insuficiência hepática

GALVUS MET COMBI-PACK não está recomendado para pacientes com evidências clínicas ou laboratoriais de doença hepática incluindo pacientes com níveis de pré-tratamento acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade para ALT ou AST (veja “Advertências”).

Idosos

Como o cloridrato de metformina é excretado via renal, e idosos têm tendência a função renal diminuída, pacientes idosos recebendo GALVUS MET COMBI-PACK devem ter suas funções renais monitoradas regularmente. GALVUS MET COMBI-PACK deve somente ser utilizado em pacientes idosos com função renal normal (veja “Contra-indicações” e “Advertências”).

Pacientes pediátricos

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de GALVUS MET COMBI-PACK em pacientes pediátricos. Dessa forma, GALVUS MET COMBI-PACK não é recomendado a menores de 18 anos.

Advertências

GALVUS MET COMBI-PACK

GALVUS MET COMBI-PACK não é um substituto da insulina em pacientes insulino-dependentes. GALVUS MET COMBI-PACK não deve ser utilizado em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

vildagliptina

Geral

Os comprimidos de vildagliptina contêm lactose. GALVUS MET COMBI-PACK não é, portanto, recomendado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência da lactase ou má absorção de glicose-galactose.

Insuficiência hepática

GALVUS MET COMBI-PACK 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.

Monitoramento de enzimas hepáticas

Casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) foram relatados. Nesses casos, os pacientes foram geralmente assintomáticos, sem seqüelas 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 MET COMBI-PACK. GALVUS MET COMBI-PACK 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 MET COMBI-PACK em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano e depois periodicamente. Pacientes que desenvolveram aumento das transaminases devem ser monitorizados com uma segunda avaliação para confirmar o achado e seguimento 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 vildagliptina. Pacientes que desenvolverem icterícia ou outros sinais sugestivos de disfunção hepática devem descontinuar o tratamento com vildagliptina e entrar imediatamente em contato com seu médico. Após a interrupção do tratamento com GALVUS MET COMBI-PACK e normalização dos testes de função hepática, o tratamento com vildagliptina não deve ser reiniciado.

cloridrato de metformina

Acidose lática

A acidose lática é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que pode ocorrer devido ao acúmulo do cloridrato de metformina. Casos relatados de acidose lática em pacientes em tratamento com cloridrato de metformina ocorreram primariamente em pacientes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose lática pode e deve ser reduzida também pela avaliação de outros fatores de risco, como diabetes mal controlado, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer outra condição associada a hipóxia (veja “Contra-indicações” e “Interações medicamentosas”).

Diagnóstico da acidose lática

A acidose lática é caracterizada pela dispnéia acidótica, dor abdominal e hipotermia seguida de coma. Achados laboratoriais diagnósticos incluem pH sanguíneo baixo, lactato plasmático acima de 5 mmol/L e intervalo aniônico e taxa lactato/piruvato aumentados. Se houver suspeita de acidose metabólica, deve-se descontinuar o tratamento com o medicamento e o paciente hospitalizado imediatamente (veja “Superdose”).

Monitoramento da função renal

O cloridrato de metformina é conhecido por ser substancialmente excretado pelos rins, e o risco de acúmulo do mesmo e de acidose lática aumenta de acordo com a gravidade da insuficiência da função renal. Pacientes com níveis de creatinina sérica acima do limite superior de normalidade para a idade não devem receber GALVUS MET COMBI-PACK. Uma vez que o avanço da idade está associado à redução da função renal, GALVUS MET COMBI-PACK deve ser cuidadosamente titulado em idosos a fim de estabelecer a dose mínima para um efeito glicêmico adequado, e a função renal deve ser monitorada regularmente. Deve-se ter cuidado especial em situações onde função renal possa se tornar insuficiente, por exemplo, ao iniciar terapia anti-hipertensiva ou diurética ou quando iniciar tratamento com fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (AINE). A função renal deve ser avaliada e ser normal antes do início do tratamento com GALVUS MET COMBI-PACK, e, então, avaliada pelo menos uma vez ao ano em pacientes com função renal normal e duas a quatro vezes ao ano em pacientes com os níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade. Pacientes nos quais a disfunção renal é precoce, devem ter suas funções renais avaliadas mais freqüentemente. GALVUS MET COMBI-PACK deve ser descontinuado se houver evidências de insuficiência renal.

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

Deve-se utilizar com cautela as medicações concomitantes que possam afetar a função renal, que resultem em alterações hemodinâmicas significativas ou em acúmulo do cloridrato de metformina, tais como os fármacos catiônicos que são eliminados pela secreção tubular (veja “Interações medicamentosas”).

Administração de materiais de contrastes iodados intravasculares

GALVUS MET COMBI-PACK deve ser temporariamente descontinuado em pacientes que se submeterão a estudos radiológicos envolvendo a administração intravascular de contraste iodados, uma vez que o uso de tais produtos pode resultar em alterações agudas da função renal e aumento do risco de acidose lática. Em pacientes que se submeterão a esses estudos, GALVUS MET COMBI-PACK deve ser temporariamente descontinuado 48 horas antes do procedimento e pelas 48 horas subseqüentes ao procedimento e reinstituído apenas após a função renal ser reavaliada e se apresentar normal.

Estado de hipóxia

Choque cardiovascular, insuficiência cardíaca congestiva aguda, infarto agudo do miocárdio e outras condições caracterizadas pela hipoxemia têm sido associadas à acidose lática e também podem causar azotemia pré-renal. Devido ao cloridrato de metformina presente na composição, se esses eventos ocorrerem em pacientes recebendo GALVUS MET COMBI-PACK, a medicação deve ser imediatamente descontinuada.

Procedimentos cirúrgicos

O uso de GALVUS MET COMBI-PACK deve ser temporariamente suspenso para qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores não associados à restrição da ingestão de comida e fluidos) e não deve ser reiniciado até que o paciente volte a ingestão oral e a função renal ter sido avaliada e ser normal.

Ingestão de álcool

O álcool é conhecido por potencializar os efeitos do cloridrato de metformina no metabolismo do lactato. Pacientes devem ter cautela com a ingestão excessiva de álcool enquanto receberem GALVUS MET COMBI-PACK.

Insuficiência hepática

Uma vez que a insuficiência hepática tem sido associada a alguns casos de acidose láctica, um risco associado ao cloridrato de metformina, GALVUS MET COMBI-PACK deve ser evitado em pacientes com evidências clínicas e laboratoriais de doença hepática.

Níveis de vitamina B₁₂

O componente cloridrato de metformina de GALVUS MET COMBI-PACK tem sido associado à diminuição dos níveis séricos de vitamina B₁₂, sem manifestações clínicas, em aproximadamente 7% dos pacientes. Essa diminuição é muito raramente associada à anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação do cloridrato de metformina e/ou suplementação de vitamina B₁₂. É aconselhável medir os parâmetros hematológicos, pelo menos anualmente, nos pacientes recebendo GALVUS MET COMBI-PACK e qualquer anormalidade aparente deve ser investigada e tratada. Alguns indivíduos (p.ex. aqueles com ingestão ou absorção inadequada de vitamina B₁₂ ou cálcio) parecem ser predispostos a desenvolver hipovitaminose B₁₂. Nesses pacientes, pode ser útil medir a vitamina B₁₂ sérica rotineiramente, a intervalos no mínimo de dois a três anos.

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

Um paciente com *diabetes mellitus* tipo 2 previamente bem controlado com GALVUS MET COMBI-PACK que desenvolve anormalidades laboratoriais ou doença clínica (especialmente doença vaga ou pobremente definida) deve ser imediatamente avaliado para cetoacidose e/ou acidose láctica. Se qualquer uma das duas formas de acidose ocorrer, GALVUS MET COMBI-PACK deve ser imediatamente interrompido e se deve iniciar medidas apropriadas.

Hipoglicemia

A hipoglicemia geralmente não ocorre nos pacientes recebendo GALVUS MET COMBI-PACK sozinho, mas pode ocorrer quando a ingestão calórica é deficiente, quando exercícios vigorosos não são compensados pela suplementação calórica, ou com o uso de etanol. Idosos, pacientes debilitados ou subnutridos e aqueles com insuficiência adrenal ou pituitária ou com intoxicação por álcool são susceptíveis aos efeitos hipoglicêmicos. A hipoglicemia pode ser difícil de reconhecer em idosos e em pessoas tomando fármacos beta-bloqueadores adrenérgicos.

Perda do controle glicêmico

Quando um paciente estável em um regime diabético é exposto ao estresse como febre, trauma, infecção, cirurgia, entre outros, pode ocorrer a perda temporária do controle glicêmico. Nesses casos, pode ser necessário suspender GALVUS MET COMBI-PACK e administrar temporariamente a insulina. GALVUS MET COMBI-PACK pode ser reinstituído após o episódio agudo ter sido controlado.

Gravidez

Estudos de fertilidade foram conduzidos com a vildagliptina em ratos com doses até 200 vezes a dose máxima recomendada para uso humano e não revelaram evidências de problemas com fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce devido a vildagliptina. Estudos de desenvolvimento embrio-fetal (teratologia) têm sido conduzidos em ratos e coelhos com a combinação vildagliptina e cloridrato de metformina, em uma proporção de 1:10, e não apresentaram evidências de teratogenicidade em ambas as espécies. Não há, entretanto, estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, dessa forma GALVUS MET COMBI-PACK não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios à mãe sejam superiores aos

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

Lactação

Não foram conduzidos estudos com a combinação dos componentes de GALVUS MET COMBI-PACK durante a lactação. Como não é sabido se a vildagliptina e/ou o cloridrato de metformina são excretados no leite humano, não se deve administrar GALVUS MET COMBI-PACK a mulheres 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.

Interações medicamentosas

GALVUS MET COMBI-PACK

Não foi observada nenhuma interação farmacocinética de relevância clínica quando da co-administração de vildagliptina (100 mg uma vez ao dia) com cloridrato de metformina (1.000 mg uma vez ao dia). As interações entre fármacos foram extensivamente estudadas para cada um dos componentes de GALVUS MET COMBI-PACK. Entretanto, o uso concomitante de cada substância ativa nos pacientes dos estudos clínicos e na prática clínica não resultou em nenhuma interação inesperada.

As interações que seguem refletem as informações disponíveis de cada substância ativa individualmente (vildagliptina e cloridrato de metformina).

vildagliptina

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 co-medicações que são substratos, inibidores ou indutores dessas enzimas.

Além disso, a vildagliptina não afeta a depuração metabólica de co-medicações 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 co-prescritas para pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 ou medicações com janela terapêutica estreita. Como resultado desses estudos, não foi observada nenhuma interação de relevância clínica com a co-administração da vildagliptina com outros antidiabéticos orais (glibenclamida, pioglitazona, cloridrato de metformina), anlodipino, digoxina, ramipril, sinvastatina, valsartana ou varfarina.

cloridrato de metformina

As interações seguintes são conhecidas para o componente cloridrato de metformina:

furosemida – a furosemida aumentou a $C_{máx}$ e a ASC sangüínea do cloridrato de metformina, sem alterar sua depuração renal. O cloridrato de metformina diminuiu a $C_{máx}$, a ASC sangüínea da furosemida, sem alterar sua depuração renal.

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

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

Fármacos catiônicos – fármacos catiônicos (p.ex. amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinino, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina) que são eliminados pela secreção tubular renal, teoricamente têm potencial para interagirem com o cloridrato de

metformina por competirem por um sistema de transporte renal comum. Dessa forma, foi observado que com a cimetidina há um aumento de 60% e 40% na concentração plasma/sangue e ASC do cloridrato de metformina, respectivamente. O cloridrato de metformina não demonstrou ter efeito sobre a farmacocinética da cimetidina. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para a cimetidina), é recomendado o monitoramento dos pacientes e das doses de cloridrato de metformina e dessas medicações.

Outras – alguns fármacos tendem a produzir hipoglicemia e outros podem levar a perda do controle glicêmico. Esses fármacos incluem as tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, produtos para tireóide, estrógenos, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, fármacos bloqueadores do canal de cálcio e isoniazida. É recomendado monitorar o controle glicêmico e ajustar a dose do cloridrato de metformina quando tais fármacos são administrados ou descontinuados para esses pacientes.

Há um risco aumentado de acidose láctica quando da intoxicação aguda por álcool (particularmente nos casos de jejum, subnutrição ou insuficiência hepática) devido a substância ativa cloridrato de metformina de GALVUS MET COMBI-PACK. Evitar o consumo de álcool e produtos medicinais contendo álcool (veja “Advertências”).

Reações adversas a medicamentos

GALVUS MET COMBI-PACK

Os dados apresentados são relacionados à co-administração da vildagliptina e o cloridrato de metformina, onde a vildagliptina foi adicionada ao cloridrato de metformina. Não houve estudos do cloridrato de metformina adicionado à vildagliptina.

Os casos raros de angioedema foram relatados com o uso de vildagliptina em incidência similar ao controle. A maioria dos casos foi reportada quando a vildagliptina foi administrada em combinação com inibidor da enzima conversora de angiotensina (inibidora da ECA). A maioria dos eventos foram de gravidade leve e resolvidos durante o tratamento com vildagliptina.

Casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) foram reportados com vildagliptina. Nestes casos, os pacientes foram geralmente assintomáticos sem seqüela clínica e os testes da função hepática (TFHs) retornaram ao normal após a descontinuação do tratamento. Dados de monoterapia controlada e estudos de terapia de associação até 24 semanas de duração, a incidência de elevações de ALT ou AST maior ou igual a 3 x ULN (classificada como presente em pelo menos 2 medidas consecutivas ou na visita de tratamento final) foi 0,2%, 0,3% e 0,2% para vildagliptina 50 mg ao dia, vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia e todos os comparadores, respectivamente. Essas elevações nas transaminases foram geralmente assintomáticas, de natureza não progressiva e não associada com colestase ou icterícia.

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.

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

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

De maneira geral, os sintomas gastrointestinais foram reportados em 13,2% (50 mg uma ou duas

vezes ao dia) dos pacientes tratados com a combinação de vildagliptina e cloridrato de metformina comparado a 18,1% dos pacientes com cloridrato de metformina sozinho.

Reações adversas reportadas em pacientes que receberam vildagliptina em estudos duplos-cegos associados à metformina e como monoterapia, são listadas a seguir, para cada indicação, por classe de sistemas orgânicos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados. Dentro de cada grupo de frequência, os eventos adversos estão apresentados na ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 - Outras reações adversas reportadas em pacientes que receberam vildagliptina 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

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns Cefaléia, tremor, vertigem

vildagliptina

As reações adversas reportadas para a vildagliptina como monoterapia nos estudos duplo-cegos estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Reações adversas reportadas em pacientes que receberam vildagliptina 50 mg uma vez ao dia (n=409) ou 50 mg duas vezes ao dia (n=1.373) como monoterapia em estudos duplo-cegos

Distúrbios do sistema nervoso

Comum Tontura
Incomum Cefaléia

Distúrbios gastrintestinais

Incomum Constipação

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Incomum Edema periférico

Nenhuma das reações adversas relatadas para a monoterapia com vildagliptina foi observada em frequência clinicamente significativa maior que quando a vildagliptina foi administrada concomitantemente com a metformina.

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.

A vildagliptina tem efeito neutro sobre o peso quando administrado como monoterapia.

cloridrato de metformina

Reações adversas conhecidas para o componente cloridrato de metformina estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 - Reações adversas conhecidas para o cloridrato de metformina

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Muito rara Diminuição da absorção da vitamina B₁₂*, acidose láctica

Distúrbios do sistema nervoso

Comum	Gosto metálico
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, perda de apetite
Distúrbios hepatobiliares	
Muito rara	Anormalidades no teste da função hepática, hepatite**
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito rara	Reações cutâneas como eritema, prurido, urticária

* Um decréscimo na absorção da vitamina B₁₂ com diminuição dos seus níveis séricos tem sido raramente observado em pacientes tratados com cloridrato de metformina em longo prazo, e parece, geralmente, não ter relevância clínica. Recomenda-se considerar tal etiologia se um paciente apresentar anemia megaloblástica.

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

Eventos gastrintestinais indesejáveis ocorrem mais freqüentemente durante a iniciação da terapia e se resolve espontaneamente na maioria dos casos. Para evitá-los, recomenda-se que a metformina seja administrada em 2 doses diárias durante ou após a alimentação. Um aumento lento na dose também pode aumentar a tolerabilidade gastrintestinal.

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

vildagliptina

Em voluntários sadios (sete de quatorze voluntários por grupo de tratamento), a vildagliptina foi administrada em doses únicas diárias de 25, 50, 100, 200, 400 e 600 mg por até 10 dias consecutivos. Doses de até 200 mg foram bem toleradas. Com 400 mg/dia, houve três casos de dor muscular e casos isolados de parestesia leve e transitória, febre, edema e aumento transitório nos níveis de lipase (2x ULN). Com 600 mg, um voluntário apresentou edema nos pés e mãos, e 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.

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

cloridrato de metformina

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

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

Armazenagem

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

Reg. MS – 1.0068.1052

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

Comprimidos de vildagliptina

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

Importado e embalado por: Novartis Biociências S.A.

Comprimidos revestidos de cloridrato de metformina

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

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

CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira



Venda sob prescrição médica

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

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

BPI 07.05.08