

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Galvus 50 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido contém 47,82 mg de lactose (anidra).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco a amarelo-claro, redondo (8 mm de diâmetro), faces planas com bordos biselados. Com impressão “NVR” numa face e “FB” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A vildagliptina é indicada no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 em adultos:

Como monoterapia

- em doentes inadequadamente controlados apenas com dieta e exercício e para os quais a metformina está contraindicada ou não é tolerada.

Como terapêutica oral em associação dupla, com:

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

Como terapêutica oral em associação tripla, com:

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

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

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

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

Não se recomendam doses superiores a 100 mg.

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

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

Informação adicional em populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Monitorização das enzimas hepáticas

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

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

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

Insuficiência cardíaca

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

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

Afeções cutâneas

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

Pancreatite aguda

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

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

Hipoglicemia

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

Excipientes

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Associação com pioglitazona, metformina e glibenclamida

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

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

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

Associação com amlodipina, ramipril, valsartan ou simvastatina

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

Associação com inibidores da ECA

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes que receberam Galvus em monoterapia e em terapêuticas de associação em ensaios realizados sob dupla ocultação são apresentados em baixo para cada indicação por classes de sistemas de órgãos e de frequência. A frequência é definida como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Associação com metformina

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

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

Associação com uma sulfonilureia

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

Associação com uma tiazolidinediona

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

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

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

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

Associação com metformina e uma sulfonilureia

Tabela 5 Reações adversas notificadas em doentes que receberam Galvus 50 mg duas vezes por dia em associação com metformina e uma sulfonilureia (N=175)

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

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

Associação com insulina

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

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

Experiência pós-comercialização

Tabela 7 Reações adversas pós-comercialização

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A informação sobre a sobredosagem com vildagliptina é limitada.

Sintomas

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

Tratamento

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas

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

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

Em ensaios clínicos, a magnitude da redução da HbA_{1c} com vildagliptina foi superior em doentes com valores iniciais superiores de HbA_{1c}.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Num outro ensaio de 24 semanas em doentes com diabetes tipo 2 mais avançada não controlados adequadamente com insulina (de ação curta e prolongada, dose média de insulina de 80 UI/dia), a redução média de HbA_{1c}, quando vildagliptina (50 mg duas vezes por dia) foi associada a insulina foi significativamente superior do que com placebo mais insulina (0.5% vs. 0.2%). A incidência de hipoglicemia no grupo de vildagliptina foi mais baixa do que no grupo placebo (22,9% vs. 29,6%).

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

Risco cardiovascular

Foi realizada uma meta-análise de acontecimentos adversos cardiovasculares, independente e prospectivamente adjudicados, a partir de 25 estudos clínicos de fase III de até mais de 2 anos de duração, que demonstrou que o tratamento com vildagliptina não está associado a um aumento do risco cardiovascular *versus* comparadores. O critério de avaliação composto de acontecimentos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares (CCV) adjudicados [síndrome coronária aguda (SCA), acidente isquémico transitório (com evidência imagiológica de enfarte), acidente vascular cerebral ou morte por CCV], foi similar para vildagliptina *versus* combinação comparadores ativos e placebo [razão de risco de Mantel-Haenszel de 0,84 (intervalo de confiança a 95% de 0,63-1,12)]. No total, 99 dos 8.956 doentes no grupo de vildagliptina notificaram um acontecimento adverso *vs.* 91 dos 6.061 doentes no grupo do comparador.

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Linearidade / não linearidade

A C_{max} da vildagliptina e a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) aumentaram de uma forma aproximadamente proporcional com as doses terapêuticas.

Características de grupos específicos de doentes

Sexo

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

Idosos

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

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

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

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

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

Grupos étnicos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose
Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de Alumínio/Alumínio (PA/Al/PVC//Al)

Disponível em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ou 336 comprimidos e em embalagens múltiplas contendo 336 (3 embalagens de 112) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

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

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

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

Data da primeira autorização: 26 de setembro de 2007

Data da última renovação: 23 de julho de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

Deve ser apresentado um PGR atualizado a cada três anos.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INDIVIDUAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Galvus 50 mg comprimidos
vildagliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. (Para mais informações consultar o folheto informativo.)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos
14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
60 comprimidos
90 comprimidos
112 comprimidos
180 comprimidos
336 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/414/001	7 comprimidos
EU/1/07/414/002	14 comprimidos
EU/1/07/414/003	28 comprimidos
EU/1/07/414/004	30 comprimidos
EU/1/07/414/005	56 comprimidos
EU/1/07/414/006	60 comprimidos
EU/1/07/414/007	90 comprimidos
EU/1/07/414/008	112 comprimidos
EU/1/07/414/009	180 comprimidos
EU/1/07/414/010	336 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Galvus 50 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Galvus 50 mg comprimidos
vildagliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. (Para mais informações consultar o folheto informativo.)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 336 (3 embalagens de 112) comprimidos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/414/018 336 comprimidos (3 embalagens de 112)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Galvus 50 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Galvus 50 mg comprimidos
vildagliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. (Para mais informações consultar o folheto informativo.)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

112 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/414/018 336 comprimidos (3 embalagens de 112)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Galvus 50 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Galvus 50 mg comprimidos
vildagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Galvus 50 mg comprimidos vildagliptina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro da diabetes.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Galvus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Galvus
3. Como tomar Galvus
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Galvus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Galvus e para que é utilizado

A substância ativa de Galvus, vildagliptina, pertence a um grupo de medicamentos denominados “antidiabéticos orais”.

Galvus é utilizado para tratamento de doentes adultos com diabetes tipo 2. É utilizado quando a diabetes não está controlada apenas com a dieta e o exercício. Ajuda a controlar o nível de açúcar no sangue. O seu médico irá prescrever-lhe Galvus isoladamente ou em associação com alguns outros medicamentos antidiabéticos que já esteja a tomar, se estes provaram não ser suficientemente efetivos, para controlo da diabetes.

A diabetes tipo 2 desenvolve-se se o organismo não produzir insulina suficiente ou se a insulina produzida pelo organismo não funcionar tão bem como deveria. Pode também desenvolver-se se o organismo produzir demasiado glucagom.

A insulina é uma substância que ajuda a reduzir o nível de açúcar no sangue, especialmente após as refeições. O glucagom é uma substância que desencadeia a produção de açúcar pelo fígado, provocando o aumento do nível de açúcar no sangue. O pâncreas produz estas duas substâncias.

Como atua Galvus

Galvus atua estimulando o pâncreas a produzir mais insulina e menos glucagom. Isto ajuda a controlar o nível de açúcar no sangue. Este medicamento provou reduzir o açúcar no sangue, o que pode ajudar a prevenir complicações da diabetes. Mesmo que esteja agora a iniciar um medicamento para a diabetes, é importante que mantenha a dieta e/ou o exercício que lhe foi recomendado.

2. O que precisa de saber antes de tomar Galvus

Não tome Galvus:

- se tem alergia à vildagliptina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico à vildagliptina ou a qualquer um dos outros componentes, consulte o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro da diabetes antes de tomar Galvus

- se tem diabetes tipo 1 (isto é o seu organismo não produz insulina), ou se tem corpos cetónicos (sangue ácido), uma condição clínica chamada cetoacidose diabética.
- se estiver a tomar um medicamento antidiabético conhecido como uma sulfonilureia (o seu médico pode querer reduzir a dose da sulfonilureia quando for tomá-la juntamente com Galvus para evitar um nível baixo de açúcar no sangue [hipoglicemia]).
- se tem doença renal ligeira ou grave (terá de tomar uma dose mais baixa de Galvus).
- se faz diálise.
- se tem doença hepática.
- se sofre de insuficiência cardíaca.
- se tem ou teve uma doença do pâncreas.

Se já tomou vildagliptina mas teve de interromper o tratamento devido a doença do fígado, não deve tomar este medicamento.

Lesões na pele são uma complicação comum da diabetes. Recomenda-se que siga as recomendações para cuidado da pele e dos pés que lhe são transmitidas pelo seu médico ou enfermeiro. Recomenda-se também que tenha particular atenção ao aparecimento de vesículas ou úlceras enquanto estiver a tomar Galvus. Se isto acontecer deve consultar imediatamente o seu médico.

Antes de iniciar o tratamento com Galvus será feito um teste para determinação da sua função hepática, trimestralmente durante o primeiro ano e depois periodicamente. Os testes destinam-se a detetar o mais cedo possível aumentos das enzimas hepáticas.

Crianças e adolescentes

A utilização de Galvus não é recomendada em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Galvus

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico pode considerar alterar a sua dose de Galvus se estiver a tomar outros medicamentos tais como:

- tiazidas ou outros diuréticos
- corticosteroides (usados geralmente para tratar inflamação)
- medicamentos para a tiroide
- certos medicamentos que afetam o sistema nervoso.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve tomar Galvus durante a gravidez. Desconhece-se se o Galvus passa para o leite materno. Não deve tomar Galvus se estiver a amamentar ou planeia amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas enquanto está a tomar Galvus não conduza veículos nem utilize máquinas.

Galvus contém lactose

Galvus contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Galvus

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quando e que quantidade tomar

A quantidade de Galvus que cada indivíduo deve tomar varia com a sua condição. O seu médico dir-lhe-á exatamente quantos comprimidos de Galvus deve tomar. A dose máxima diária é 100 mg.

A dose habitual de Galvus é de:

- 50 mg por dia, tomados de uma só vez pela manhã se estiver a tomar Galvus com um outro medicamento denominado sulfonilureia.
- 100 mg por dia tomados 50 mg de manhã e 50 mg à noite se estiver a tomar Galvus isoladamente, com outro medicamento denominado metformina ou uma glitazona, com a associação de metformina e uma sulfonilureia, ou com insulina.
- 50 mg por dia, tomados de manhã, se tiver compromisso renal moderado ou grave ou se fizer diálise.

Como tomar Galvus

- Engula os comprimidos inteiros com um pouco de água.

Durante quanto tempo deve tomar Galvus

- Tome Galvus todos os dias durante o tempo que o seu médico indicar. Pode ter de fazer este tratamento durante um longo período de tempo.
- O seu médico irá examiná-lo regularmente para avaliar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tomar mais Galvus do que deveria

Se tomou demasiados comprimidos de Galvus ou se alguém tomou os seus comprimidos, **contacte imediatamente o seu médico**. Podem ser necessários cuidados médicos. Se for necessário dirigir-se ao médico ou ao hospital leve consigo a embalagem.

Caso se tenha esquecido de tomar Galvus

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Galvus, tome-a assim que se lembrar. Depois tome a dose seguinte à hora habitual. Se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Galvus

Não deixe de tomar Galvus a menos que o seu médico lhe dê essa indicação. Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre durante quanto tempo deve tomar este medicamento.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Alguns sintomas requerem assistência médica imediata:

Deve parar de tomar Galvus e consultar imediatamente o seu médico se detetar um dos seguintes efeitos secundários:

- Angioedema (raro: pode afetar até 1 em 1.000 pessoas): os sintomas incluem inchaço da face, da língua ou da garganta, dificuldade em engolir, dificuldade em respirar, erupção cutânea súbita ou urticária, que podem ser indicativos de uma reação denominada “angioedema”.
- Doença do fígado (hepatite) (raro): os sintomas incluem pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite ou urina de cor escura, que podem ser indicativos de doença no fígado (hepatite).
- Inflamação do pâncreas (pancreatite) (frequência desconhecida): Os sintomas incluem dor forte e persistente no abdómen (zona do estômago), que pode irradiar para as costas, bem como náuseas e vômitos.

Outros efeitos secundários

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos secundários quando tomaram Galvus e metformina:

- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): tremores, cefaleias (dor de cabeça), tonturas, náuseas, glicose baixa no sangue.
- Pouco frequentes (podem afetar 1 em 100 pessoas): cansaço

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos secundários quando tomaram Galvus e uma sulfonilureia:

- Frequentes: tremores, cefaleias (dor de cabeça), tonturas, fraqueza, glicose baixa no sangue
- Pouco frequentes: obstipação (prisão de ventre)
- Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas): dor de garganta, corrimento nasal

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos secundários quando tomaram Galvus e uma glitazona:

- Frequentes: aumento de peso, inchaço das mãos, tornozelos e pés (edema)
- Pouco frequentes: cefaleias (dor de cabeça), fraqueza, glicose baixa no sangue

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos secundários quando tomaram Galvus isoladamente:

- Frequentes: tonturas
- Pouco frequentes: cefaleias (dor de cabeça), obstipação (prisão de ventre), mãos, pés ou tornozelos inchados (edema), dor nas articulações, glicose baixa no sangue
- Muito raros: dor de garganta, corrimento nasal, febre

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos secundários quando tomaram Galvus, metformina e uma sulfonilureia:

- Frequentes: tonturas, tremores, fraqueza, glicose baixa no sangue, transpiração excessiva

Alguns doentes manifestaram os seguintes efeitos secundários quando tomaram Galvus e insulina (com ou sem metformina):

- Frequentes: dor de cabeça, arrepios, náuseas (má disposição), glicose baixa no sangue, azia
- Pouco frequentes: diarreia, flatulência

Desde que este produto se encontra no mercado, foram também comunicados os seguintes efeitos secundários:

- Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): Erupção cutânea com comichão, inflamação do pâncreas, descamação da pele localizada ou bolhas, dor muscular

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro da diabetes. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Galvus

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Não utilizar Galvus se a embalagem se encontrar danificada ou mostrar sinais visíveis de deterioração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Galvus

- A substância ativa é vildagliptina.
Cada comprimido contém 50 mg de vildagliptina.
- Os outros componentes são lactose (anidra), celulose microcristalina, carboximetilamido sódico (tipo A) e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Galvus e conteúdo da embalagem

Os comprimidos Galvus 50 mg são redondos, de cor branca a amarelo-claro, de faces planas, com “NVR” numa face e “FB” na outra.

Os comprimidos Galvus 50 mg estão disponíveis em embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ou 336 comprimidos e em embalagens múltiplas contendo 3 caixas, cada uma com 112 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Esta disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA RECOMENDAÇÃO DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para METFORMINA, VILDAGLIPTINA, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Durante o período de notificação, a utilização concomitante de inibidores da ECA e vildagliptina resultou numa incidência ligeiramente mais elevada de angioedema no grupo de vildagliptina *versus* o grupo comparador. A incidência de angioedema em doentes que não tomaram inibidores da ECA foi igual em ambos os grupos. A informação relativa ao risco aumentado de angioedema é conhecida e já se encontra parcialmente refletida na informação do medicamento (secção 4.8). Em conformidade com a *Guideline on Summary of Product Characteristics* esta informação também deve ser refletida na secção 4.5 do RCM.

Em conclusão e tendo em conta os dados disponíveis relativos a vildagliptina e vildagliptina/metformina, o PRAC considera que as alterações à informação do medicamento são necessárias.

O CHMP concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a METFORMINA, VILDAGLIPTINA, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo as substâncias ativas METFORMINA, VILDAGLIPTINA é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.