



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 83/2012

Brasília, janeiro de 2012.

Princípio Ativo: vildagliptina + metformina.

Nome Comercial¹: Galvus met®.

Sumário

1. O que é a vildagliptina+metformina?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Como o Food and Drug Administration- FDA avalia o Medicamento?	4
6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a vildagliptina+metformina?	4
7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?	5
8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	5
9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	5

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a vildagliptina+metformina?

A vildagliptina + metformina é uma associação em dose fixa (uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica), com o nome comercial acima exposto. 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. Este medicamento 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).

Sua forma de apresentação é comprimido de 50mg+500mg, 50mg+850mg e 50mg+1000mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. O uso aprovado pela ANVISA é:

1. Tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2.

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. Ajuda a reduzir os níveis sanguíneos de açúcar e por isso também é um antidiabético oral.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED².

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Richter et al., avaliou efeitos da terapia com sitagliptina e **vildagliptina** no *diabetes mellitus* tipo 2, em parâmetros de eficácia principal e segurança. Foram incluídos estudos clínicos controlados randomizados com duração mínima de 12 semanas. Concluiu-se que inibidores da DPP-4, como a vildagliptina, têm algumas vantagens **teóricas** em relação às terapias existentes com compostos anti-diabéticos orais, mas **deve ser atualmente restrita a pacientes individuais. Dados de longo prazo sobre os desfechos cardiovasculares e segurança são necessários antes do uso generalizado desses novos agentes.** Mais informações sobre a relação risco-benefício do inibidor potente e seletivo da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) são necessárias, especialmente analisar os efeitos adversos nos parâmetros da função imunológica³.

Em revisão sistemática realizada por Barnett, 2006, concluiu-se que os inibidores da DPP-4, como a **vildagliptina, não diminuem a glicose em maior medida do que as terapias existentes**, no entanto, oferecem inúmeras vantagens potenciais, incluindo a capacidade de alcançar reduções sustentáveis na hemoglobina glicada (HbA1c - padrão ouro para avaliação da resposta à antidiabéticos), com um agente bem tolerado que tem um baixo risco de hipoglicemia e nenhum ganho de peso, e que pode ser administrado em dose única diária por via oral⁴.

De acordo com o Consenso para a iniciação e ajuste da terapia para *diabetes mellitus* tipo 2, da American Diabetes Association e European Association for the Study of Diabetes, 2009⁵, **metformina é recomendada como a terapia farmacológica inicial**, na ausência de contra-indicações específicas, por seu efeito sobre a

² Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/hY_bUoMwGISfxQfo5BcITC_ThBix5aBtOdwwpCnlkBKUjmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5felER-EME_kmHqGy1kUtPxx69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0ID32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNjshiz2t-KyZ3164ErdbrFEKk9Xfdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsf124uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em: 14/05/2012.

³ Richter Bernd, Bandeira-Echtler Elizabeth, Bergerhoff Karla, Lerch Christian. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews.2011 In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.

⁴ Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2006 Nov;60(11):1454-70.

⁵ David M. Nathan, MD, John B. Buse, MD, PhD, Mayer B. Davidson, MD, Ele Ferrannini, MD, Rury R. Holman, FRCP, Robert Sherwin, MD, and Bernard Zinman, MD. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 32:193-203, 2009



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

glicemia, ausência de ganho de peso ou hipoglicemia, geralmente baixo nível de efeitos colaterais, alto nível de aceitação e relativamente baixo custo.

Se com as intervenções no estilo de vida e dose máxima tolerada de metformina não conseguiu atingir ou manter os objetivos glicêmicos, outro medicamento deve ser adicionado. O consenso em torno do **medicamento a ser acrescentado à terapia com metformina foi a optar por sulfoniluréia ou insulina.**

Se, estilo de vida, metformina, sulfoniluréias e ou insulina basal não atingiram glicemia-alvo, o próximo passo deve ser começar, ou intensificar, a insulinoterapia.

Embora a **adição de um terceiro agente oral** possa ser considerada, esta abordagem geralmente **não é preferencial** já que **não é mais eficaz na redução da glicemia, e é mais caro** do que iniciar ou intensificar a insulinoterapia.

5. Como o Food and Drug Administration- FDA avalia o Medicamento?

Vildagliptina não foi aprovada para uso pelo FDA.^{6, 7}

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a vildagliptina+metformina?

Em carta enviada em Dezembro de 2007 às agências regulatórias dos países nos quais o medicamento contendo Vildagliptina é comercializado, incluindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a Novartis (indústria farmacêutica) fez as seguintes observações⁸:

Recente análise interna do banco de dados de Galvus® e Galvus® Met demonstrou uma menor frequência de elevação de enzimas hepáticas nos pacientes que tomaram Galvus® 50 mg duas vezes ao dia, quando comparados aos que receberam 100 mg uma vez ao dia.

Embora nesta análise a elevação de enzimas hepáticas associada ao uso de 100 mg uma vez ao dia (0,86%) seja semelhante à que consta em bula (0,90%), **a Novartis tomou a decisão de recomendar que, quando a dose de 100 mg for indicada, esta seja administrada na forma de 50 mg duas vezes ao dia, por esta ter apresentado relação risco/ benefício ainda mais favorável.**

Vale ressaltar que a nova bula de Galvus® e Galvus® Met **recomenda:**

– **Monitoramento de enzimas hepáticas, a ser realizado pré-tratamento, a cada 3 meses ao longo do primeiro ano e, então, periodicamente.**

⁶ Disponível em: < <http://www.thomsonhc.com.ez1.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentPrintLink> >. Acesso em 05/01/2012.

⁷ John K. Jenkins, M.D. New Drug Review: 2009 Update. Disponível em: < <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM192786.pdf> >. Acesso em 05/01/2012.

⁸ Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1e16758047457fa58b4adf3fbc4c6735/Nova+carta+da+empresa+Novartis+com+atualiza%C3%A7%C3%B5es+sobre+os+medicamentos+Galvus%C2%AE+%28vildagliptina%29+e+Galvus%C2%AE+Met+%28vildagliptina+e+metformina%29_.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0. Acesso em 05/01/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

- **Galvus®/ Galvus® Met não são recomendados para pacientes que apresentam transaminases hepáticas pré-tratamento acima de 2,5 vezes o limite superior de normalidade.**
- **Interrupção do tratamento com Galvus®/ Galvus® Met nos pacientes que desenvolvam elevações de transaminases** acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmado em segundo exame.
- **Interrupção do tratamento com Galvus® e Galvus® Met nos pacientes que desenvolvam icterícia ou qualquer sinal sugestivo de disfunção hepática.**
- **Nos casos onde seja necessária a interrupção do tratamento, Galvus®/ Galvus® Met não devem ser reiniciados, mesmo após a normalização das enzimas hepáticas.**

7. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

De acordo com Parecer do Comitê Transparência da França, 2008, **EUCREAS 50 mg/850 mg (vildagliptina+metformina) não é recomendado para a inclusão na lista de medicamentos**, pois não há nenhum argumento para um benefício do tratamento com a combinação fixa.⁹

8. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Algumas reações adversas muito comuns: Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, perda de apetite. Reações adversas comuns: Tontura, dor de cabeça, tremor involuntário, gosto metálico. Incomuns: Constipação, mãos, tornozelos e pés inchados (edema). Muito raras: Vermelhidão na pele, coceira, diminuição do nível sanguíneo de vitamina B12, resultados anormais em alguns testes hepáticos.

Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer.

9. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Este medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS. Alternativamente, o SUS oferece: **glibenclamida, metformina, gliclazida, as insulinas humanas NPH e Regular**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e

⁹ HAS. Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. 2009. Disponível em: < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/eucreas_-_ct-5439.pdf >. Acesso em 05/01/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB. Ressalte-se apenas a regra excepcional que estabelece financiamento e aquisição centralizada pela União de alguns medicamentos: são eles: insulina humana NPH, insulina humana regular, acetato de medroxiprogesterona, norestiterona + estradiol, etinilestradiol + levonorgestrel, levonorgestrel, norestiterona, diafragma, dispositivo intra-uterino, preservativo masculino.

A Lei nº. 11.347/2006 determina que o SUS deve fornecer gratuitamente os medicamentos e materiais necessários a aplicação e monitoramento da glicemia capilar aos portadores de diabetes, que devem estar inscritos no Programa de Educação para Diabéticos. O MS financia integralmente as insulinas NPH e Regular e os Estados e Municípios, financiam os insumos. Assim, o Sistema Único de Saúde disponibiliza os medicamentos: **glibenclâmida, metformina, gliclazida, as insulinas humanas NPH e Regular; e os insumos disponibilizados são seringas de 1ml, com agulha acoplada para aplicação de insulina; tiras reagentes para medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital** para os portadores de Diabetes mellitus inscritos no Programa de Educação para Diabéticos.

Verifica-se que os antidiabéticos orais disponíveis na Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde contemplam os requisitos da RENAME, resultando em medicamentos seguros, eficazes e com relação custo-efetividade adequados.

Vale ressaltar, que o tratamento da doença Diabetes Mellitus é bastante complexo, pois envolve muitas variáveis fisiológicas, bem como fragilidades próprias dos pacientes, além da dificuldade da terapêutica. Por isso, todos os fatores discutidos abaixo sejam levados em consideração.

Terapia Nutricional:

Indivíduos que têm pré-disposição à diabetes ou diabetes devem receber terapia Nutricional individualizada conforme necessário para atingir os objetivos do tratamento.

Entre os indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes tipo 2, programas estruturados que enfatizam as mudanças de estilo de vida que incluem perda de peso moderada e atividade física regular (150 min / semana), com estratégias dietéticas, incluindo calorias reduzidas e consumo reduzido de gordura na dieta, podem, reduzir o risco de desenvolver diabetes. Além disso, devem ser incentivados a ingesta de fibra dietética (14 g de fibra / 1.000 kcal) e alimentos que contenham cereais integrais.

O monitoramento de carboidratos, seja pela contagem de carboidratos, escolhas, ou baseada na experiência de estimação, continua a ser uma estratégia fundamental para alcançar o controle glicêmico. Ingestão de gorduras saturadas



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

deve ser <7% das calorias totais, além disso, a ingestão de gordura trans deve ser minimizada, pois a redução de gordura trans diminui o colesterol LDL e aumenta o colesterol HDL.

Outras recomendações nutricionais informam que se os adultos com diabetes optarem por usar álcool, a ingestão diária deve ser limitada a uma quantidade moderada (um drinque por dia ou menos para mulheres adultas e duas bebidas por dia ou menos para homens adultos).

A terapia nutricional é um componente integral de prevenção de diabetes, gestão e auto-gestão da educação. Em adição ao seu papel na prevenção e no controle da diabetes, a American Diabetes Association reconhece a importância da nutrição como um componente essencial de um estilo de vida saudável. **Os ensaios clínicos e estudos de resultados de Terapia Nutricional relataram diminuição da A1C (teste que mede a quantidade de hemoglobina glicada no sangue) em 3-6 meses variando de 0,25% para 2,9%, com reduções maiores vistas em diabetes tipo 2 de curta duração. Vários estudos têm demonstrado melhorias sustentadas em A1C em 12 meses e mais, quando há uma dieta registrada, provida de acompanhamento mensal a três sessões por ano.**

A perda de peso também é um importante objetivo terapêutico para indivíduos com sobrepeso ou obesos com pré-diabetes ou diabetes. **Estudos de curto prazo demonstraram que a perda de peso moderada (5% do peso corporal) em indivíduos com diabetes tipo 2 está associado à diminuição da resistência à insulina, as medidas de melhoria de glicemia e lipemia, e redução da pressão arterial.**

A distribuição ideal dos macronutrientes das dietas de perda de peso não foi estabelecida. Embora dietas de baixa gordura têm promovido perda de peso, vários ensaios clínicos randomizados constataram que indivíduos em dietas baixa de carboidrato (<130 g / dia) perderam mais peso em 6 meses do que os indivíduos em dietas de baixa gordura. Alterações em triglicérides e colesterol HDL foram mais favoráveis com as dietas pobres em carboidratos. **Em um estudo, os indivíduos com diabetes tipo 2 demonstraram uma maior diminuição da A1C com uma dieta baixa em carboidratos do que com uma dieta de baixa gordura.**

Atividade física:

Pessoas com diabetes devem ser aconselhadas a realizar pelo menos 150 minutos / semana de intensidade moderada de atividade física aeróbica (50-70% da frequência cardíaca máxima).

Na ausência de contra-indicações, as pessoas com diabetes tipo 2 devem ser encorajadas a realizar treino de resistência três vezes por semana. O exercício é uma parte importante do plano de gestão da diabetes. **O exercício físico regular tem mostrado melhorar o controle da glicose no sangue, reduzir os fatores de risco**



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

cardiovasculares, contribuir para a perda de peso, e melhorar o bem-estar. Além disso, o exercício regular pode prevenir diabetes tipo 2 em indivíduos de alto risco.

O Departamento de Saúde dos EUA e Diretrizes de Serviços Humanos de Atividade Física sugerem que os adultos com idade acima de 18 anos devem fazer 150 min / semana de intensidade moderada, ou 75 min / semana de atividade física vigorosa aeróbica, ou uma combinação equivalente dos dois. Além disso, as diretrizes sugerem que os adultos também devem fazer fortalecimento muscular, atividades que envolvem todos os grupos musculares maiores, dois ou mais dias por semana. As diretrizes sugerem que os adultos com idade acima de 65 anos, ou aqueles com deficiência, sigam as orientações para adultos, se possível, ou (se isso não for possível) ser tão fisicamente ativos quanto eles são capazes. **Estudos incluídos na meta-análise dos efeitos das intervenções de exercício no controle da glicemia tiveram um número médio de sessões por semana de 3,4, com uma média de 49 min / sessão. A intervenção estilo de vida, que incluía 150 min / semana de exercício de intensidade moderada, teve um efeito benéfico sobre a glicemia em pacientes com pré-diabetes. Portanto, parece razoável recomendar que as pessoas com diabetes tentem seguir as orientações de atividades físicas para a população em geral.**

Ocorrência e manejo de hipoglicemia:

Outro aspecto importante a salientar é que **os portadores de diabetes tipo 2 mal controlados costumam apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, mesmo quando os níveis glicêmicos estão em níveis considerados normais**, até mesmo em níveis superiores a 100 mg/dL. Isto se deve ao fato de que esses pacientes já se acostumaram tanto com níveis muito elevados de glicemia (acima de 200-300 mg/dL) que, quando se inicia o processo de normalização dos níveis glicêmicos com o **tratamento adequado**, eles costumam apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, mesmo na presença de níveis glicêmicos normais.

Tradicionalmente, a orientação para a correção da hipoglicemia inclui o consumo de alimentos e líquidos moderadamente doces, tais como doces, frutas, biscoitos, balas, suco de laranja, leite ou refrigerante não dietético. Desses, o suco de laranja ou um refrigerante não dietético talvez sejam as melhores opções para elevar os níveis de glicemia mais rapidamente. Esses alimentos contêm, em geral, uma mistura de açúcares simples, de absorção mais rápida (glicose), juntamente com açúcares mais complexos de absorção mais lenta (sacarose ou açúcar comum).¹⁰.

¹⁰ Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes care, volume 35,supplement 1,january 2012

SOUZA, C.R.; ZANETTI, M.L. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. Rev.Esc.Enf.USP, v.34, n.3, p. 264-70, set. 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Medical management of type 1 diabetes. 3.ed. Alexandria, 1998 (Clinical Education Series).

COSTA, A A; ALMEIDA NETO, J.S. Manual de diabetes: alimentação, medicamentos, exercícios. 3 ed. São Paulo, Sarvier, 1998.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União