



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº 3615

BUENOS AIRES, 17 ABR 2017

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001306-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GALVUS MET / VILDAGLIPTIN - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado Nº 54.507.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3615

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GALVUS MET / VILDAGLIPTIN - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

3615

mg; VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg;
VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, aprobada
por Certificado N° 54.507 y Disposición N° 2671/08, propiedad de la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 109 a
201, para los prospectos, de fojas 203 a 232, para la información para el
paciente y de fojas 234 a 242, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 2671/08 los prospectos autorizados por las fojas 109 a 139,
la información para el paciente autorizada por las fojas 203 a 212 y los
rótulos autorizados por las fojas 234, 237 y 240, de las aprobadas en el
artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de
modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.507 en los
términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al
interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente
disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para
el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información

CP

UP

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

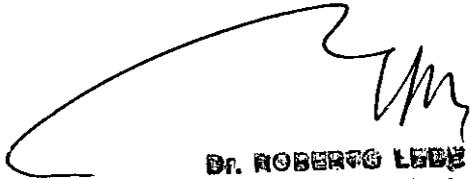
DISPOSICIÓN Nº 3615

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001306-17-1

DISPOSICIÓN Nº 3615

Jfs


Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.507 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

3615

Nombre comercial / Genérico/s: GALVUS MET / VILDAGLIPTIN - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg; VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg; VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2671/08.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000635-08-9.

Handwritten signature and initials

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|--|------------------------------------|---|
| Prospectos de información para el paciente, rótulos. | e Anexo de Disposición N° 2646/16. | Prospectos de fs. 109 a 201, corresponde desglosar de fs. 109 a 139. Información para el paciente de fs. 203 a 232, corresponde |



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

| | | |
|--|--|--|
| | | desglosar de fs. 203 a 212. Rótulos de fs. 234 a 242, corresponde desglosar fs. 234, 237 y 240.- |
|--|--|--|

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.507 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
7 ABR 2017

Expediente N° 1-0047-0000-001306-17-1

DISPOSICIÓN N° **3615**

Jfs

Dr. ROBERTO LEGUIZAMA
Subadministrador Nacional
ANMAT

3615



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

GALVUS® MET
VILDAGLIPTIN / METFORMINA
50/500 mg
Comprimidos recubiertos

17 ABR 2017

Venta Bajo Receta

Industria Suiza/ Alemana

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/500 contiene:

Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....500 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa 49,50 mg; estearato de magnesio 6,50 mg;
hidroxipropilmetilcelulosa 12,858 mg; dióxido de titanio 2,36 mg; polietilenglicol 4000
1,283 mg; talco 1,283 mg; óxido de hierro amarillo 0,21 mg; óxido de hierro rojo 0,006
mg.

Posología

Según prescripción médica.

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 54.507

Contenido

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG- Schaffhauserstrasse,4332 Stein, Suiza.

Novartis Pharma Produktions GmbH - Öflingerstrasse 44 – 79664, Wehr, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 10 y 60 comprimidos recubiertos sólo se diferencian en su contenido.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

3615



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

GALVUS® MET
VILDAGLIPTIN / METFORMINA
50/850 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Suiza/Alemana

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/850 contiene:

Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....850 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa 84,15 mg; estearato de magnesio 9,85 mg;
hidroxipropilmetilcelulosa 18,56 mg; dióxido de titanio 2,9 mg; polietilenglicol 4000 1,86 mg;
talco 1,86 mg; óxido de hierro amarillo 0,82 mg.

Posología

Según prescripción médica.

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 54.507

Contenido

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG- Schaffhauserstrasse,4332 Stein, Suiza.

Novartis Pharma Produktions GmbH - Öflingerstrasse 44 – 79664, Wehr, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 10 y 60 comprimidos recubiertos sólo se diferencian en su contenido.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

3615



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

GALVUS® MET
VILDAGLIPTIN / METFORMINA
50/1000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Suiza/Alemana

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/1000 contiene:

Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....1000 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa 99,00 mg; estearato de magnesio 11,00 mg;
hidroxipropilmetilcelulosa 20,00 mg; dióxido de titanio 2,2 mg; polietilenglicol 4000 2,00 mg;
talco 2,00 mg; óxido de hierro amarillo 1,80 mg.

Posología

Según prescripción médica.

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 54.507

Contenido

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG- Schaffhauserstrasse,4332 Stein, Suiza.

Novartis Pharma Produktions GmbH - Öflingerstrasse 44 – 79664, Wehr, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina

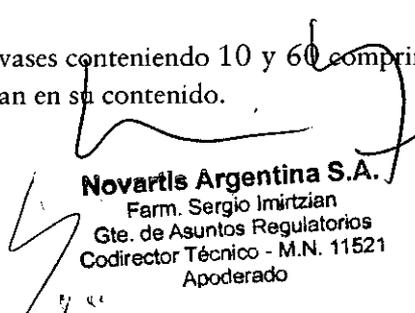
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 10 y 60 comprimidos recubiertos sólo se diferencian en su contenido.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

3615



Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GALVUS® MET

VILDAGLIPTIN / METFORMINA

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Industria Suiza (Disp. ANMAT N°: 54507-08) /Alemana

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Galvus® Met.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/500 contiene:

Vildagliptin.....50 mg
 Metformina clorhidrato.....500 mg
 Excipientes: hidroxipropilcelulosa 49,50 mg; estearato de magnesio 6,50 mg;
 hidroxipropilmetilcelulosa 12,858 mg; dióxido de titanio 2,36 mg; polietilenglicol 4000 1,283 mg; talco 1,283 mg; óxido de hierro amarillo 0,21 mg; óxido de hierro rojo 0,006 mg.

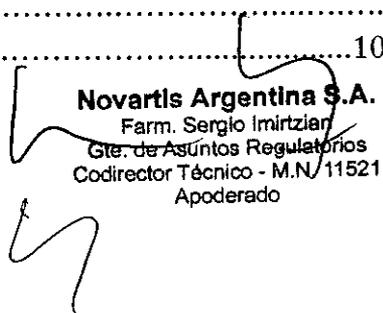
Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/850 contiene:

Vildagliptin.....50 mg
 Metformina clorhidrato.....850 mg
 Excipientes: hidroxipropilcelulosa 84,15 mg; estearato de magnesio 9,85 mg;
 hidroxipropilmetilcelulosa 18,56 mg; dióxido de titanio 2,9 mg; polietilenglicol 4000 1,86 mg; talco 1,86 mg; óxido de hierro amarillo 0,82 mg.

Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/1000 contiene:

Vildagliptin.....50 mg
 Metformina clorhidrato.....1000 mg

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtziar
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado





Excipientes: hidroxipropilcelulosa 99,00 mg; estearato de magnesio 11,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 20,00 mg; dióxido de titanio 2,2 mg; polietilenglicol 4000 2,00 mg; talco 2,00 mg; óxido de hierro amarillo 1,80 mg.

En este prospecto

¿Qué es Galvus® Met y para qué se utiliza?

Antes y durante el tratamiento con Galvus® Met

Forma de utilizar Galvus® Met

Posibles efectos adversos

¿Cómo Conservar Galvus® Met?

Presentaciones

¿Qué es Galvus® Met y para qué se utiliza?

Galvus® Met está disponible en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto de Galvus® Met contiene dos principios activos: vildagliptin y metformina. Ambas sustancias pertenecen a un grupo de medicamentos llamados antidiabéticos orales.

Galvus® Met es un medicamento utilizado para tratar la diabetes tipo 2. Galvus® Met ayuda a controlar el nivel de azúcar en la sangre. Se prescribe junto con dieta y ejercicio en pacientes que ya han recibido tratamiento con vildagliptin y metformina juntos, o cuya diabetes no se controla adecuadamente con metformina o vildagliptin sola, o como un tratamiento para la diabetes por primera vez en pacientes cuya diabetes no se controla adecuadamente con dieta y ejercicio.

Galvus® Met también se prescribe en combinación con una sulfonilurea junto con dieta y ejercicio en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con metformina y una sulfonilurea.

Galvus® Met también se prescribe como terapia adicional a la insulina junto con la dieta y el ejercicio para mejorar el control de azúcar en la sangre (control glucémico) en los pacientes cuando una dosis estable de insulina y metformina por sí sola no logren un control glucémico adecuado.

¿Cómo funciona Galvus® Met?

La diabetes tipo 2 se desarrolla cuando el cuerpo no produce suficiente insulina o si la insulina que el cuerpo produce no produce el efecto deseado. También puede desarrollarse si el cuerpo produce demasiado glucagón.

La insulina es una sustancia que ayuda a disminuir el nivel de azúcar en la sangre, especialmente después de las comidas. El glucagón es una sustancia que promueve la producción de azúcar por el hígado, provocando que el nivel de azúcar en sangre aumente. El páncreas sintetiza ambas sustancias.

Galvus® Met funciona haciendo que el páncreas produzca más insulina y menos glucagón (efecto de vildagliptin) y también ayuda al cuerpo a utilizar mejor la insulina que produce (efecto de metformina). Galvus® Met ayuda a controlar el nivel de azúcar en la sangre.

Es importante que usted continúe la dieta y/o ejercicio recomendado mientras esté en tratamiento con Galvus® Met.

Pregúntele a su médico si usted tiene alguna pregunta acerca de por qué se le ha recetado este medicamento.

Antes y durante el tratamiento con Galvus® Met

Siga todas las instrucciones que le haya dado su médico o farmacéutico con cuidado, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

No tome Galvus® Met

- Si es alérgico (hipersensible) a metformina, vildagliptin o a cualquiera de los demás componentes de Galvus® Met.

Si piensa que puede ser alérgico, consulte al médico.

- Si usted tiene la función renal muy reducida (lo cuál será determinado por su médico)

- Si usted ha tenido recientemente un ataque al corazón, tiene falla cardíaca, o si tiene problemas circulatorios graves, incluyendo shock, o dificultades para respirar.

- Si tiene o ha tenido complicaciones graves de la diabetes, tales como cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que implica la pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos) o coma diabético.

Si se encuentra en cualquiera de las situaciones anteriores, no tome Galvus® Met y dígaselo al médico.

Tenga especial cuidado con Galvus® Met

Si se encuentra en cualquiera de las situaciones siguientes, informe al médico o farmacéutico antes de tomar Galvus® Met :

- Galvus® Met no es un sustituto de la insulina. Por lo tanto, no debe recibir Galvus® Met para el tratamiento de la diabetes tipo 1 (es decir, cuando su cuerpo no produce insulina en absoluto) ni para el tratamiento de una condición llamada cetoacidosis diabética.

- Si usted experimenta uno o más de los siguientes síntomas: sensación de frío y malestar, dolor muscular, somnolencia, náuseas o vómitos, dolor abdominal, mareo, latidos irregulares del corazón, o respiración rápida. En muy raras ocasiones, los pacientes que toman metformina (uno de los principios activos de Galvus® Met) han experimentado una condición llamada acidosis láctica (cantidad excesiva de ácido láctico en la sangre). Esto es más probable que ocurra en pacientes cuyos riñones no están funcionando correctamente.

- Si siente náuseas, sudoración, debilidad, mareo, temblores, dolor de cabeza (síntomas de bajo nivel de azúcar -glucosa- en la sangre), que podría ser debido a ingesta de comida insuficiente, ejercicio demasiado intenso sin ingesta suficiente de alimentos o consumo excesivo de alcohol (normalmente estos efectos no se observan al tomar Galvus® Met).



Si usted experimenta alguno de estos síntomas durante del tratamiento con Galvus® Met, consulte a un médico inmediatamente:

- Si va a someterse a una operación con anestesia general, es posible que tenga que dejar de tomar Galvus® Met durante un par de días antes y después del procedimiento. El médico decidirá cuándo debe detener el tratamiento con Galvus® Met y cuándo debe empezarlo de nuevo.
- Si usted va a tener una radiografía de rayos X con contraste (un tipo específico de radiografía que implica un medio de contraste inyectable). Tendrá que dejar de tomar Galvus® Met antes o el mismo día de la radiografía y durante unos cuantos días después de ella.
- Si bebe alcohol en exceso, ya sea todos los días o sólo de vez en cuando.
- Si tiene una enfermedad del hígado o riñón.
- Si el control de la diabetes empeora repentinamente, o si usted tiene pruebas anormales de azúcar en la sangre o se siente enfermo, consulte a su médico.

Monitorización durante el tratamiento con Galvus® Met

Su médico debe asegurarse de realizarle las siguientes pruebas:

- Azúcar en sangre y orina regularmente.
- Chequeo de la función renal:
 - Al comienzo del tratamiento.
 - Por lo menos una vez al año, mientras usted está en tratamiento.
 - Más a menudo si usted es una persona mayor o si su función renal comienza a disminuir.
- Chequeo de función hepática:
 - Al comienzo del tratamiento.
 - Cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, posteriormente, con regularidad.

Si su médico le dijo que dejara su tratamiento con Galvus® Met debido a problemas en el hígado, no vuelva a tomar Galvus® Met.

- Chequeo de sangre general al menos una vez al año.
- Se puede también realizar una verificación de los niveles de vitamina B12 por lo menos cada 2 ó 3 años.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No existe información sobre el uso de Galvus® Met en niños o adolescentes (menores de 18 años). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Galvus® Met en estos pacientes.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

Su médico solicitará pruebas de la función renal y, si se detectan trastornos renales, necesitará exámenes más frecuentes.



Uso de otros medicamentos (interacciones con otros medicamentos, incluidos los medicamentos biológicos y vacunas)

Antes de tomar Galvus® Met, dígame a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, ya que pueden interactuar con Galvus® Met.

Esto es especialmente importante con los siguientes medicamentos:

- Ciertos medicamentos utilizados para tratar las infecciones (por ejemplo, vancomicina, trimetoprima).
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar la inflamación (por ejemplo, corticosteroides).
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (por ejemplo, amilorida, triamtereno, nifedipina, enalapril, losartán, diuréticos).
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar los latidos cardíacos irregulares (por ejemplo, digoxina, quinidina).
- Ciertos medicamentos utilizados para aliviar el dolor (por ejemplo, morfina, diclofenac).
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar los trastornos estomacales (por ejemplo, cimetidina, ranitidina).
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar algunos trastornos psiquiátricos (por ejemplo, fenotiazina).
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar trastornos de la tiroides.
- Medicamentos anticonceptivos orales, algunos se utilizan para reducir los síntomas en las mujeres que experimentan menopausia u osteoporosis (por ejemplo, estrógenos).

Si le tienen que poner una inyección con un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, si le van a hacer una radiografía, debe dejar de tomar Galvus® Met antes o el mismo día de la inyección. El médico decidirá cuándo debe detener el tratamiento con Galvus® Met y cuándo debe empezarlo de nuevo.

No tome grandes cantidades de alcohol ni medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento con Galvus® Met.

Pregunte al médico o al farmacéutico si no está seguro si uno de sus medicamentos está incluido en la lista anterior.

Administración de Galvus® Met con alimentos y bebidas (interacción con alimentos y bebidas)

Se recomienda tomar los comprimidos recubiertos con las comidas o justo después de ellas. Esto reducirá el riesgo de que usted sufra intolerancia gástrica.

Mujeres Embarazadas

Dígale a su médico si está embarazada, si cree poder estarlo o si planea quedarlo. Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar Galvus® Met durante el embarazo.



Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento durante el embarazo.

Madres en período de lactancia

No debe amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Galvus® Met.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante el período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente mareado mientras esté tomando Galvus® Met, no conduzca vehículos ni maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta bien.

¿Cómo tomar Galvus® Met?

Tome siempre este medicamento exactamente como le haya indicado el médico o el farmacéutico. Si no está seguro de cómo utilizarlo, consulte al médico, al farmacéutico.

No tome más Galvus® Met del que su médico le haya recetado.

¿Cuánto hay que tomar?

Su médico le dirá exactamente cuántos comprimidos recubiertos de Galvus® Met tomar.

La dosis habitual de Galvus® Met es 1 ó 2 comprimidos recubiertos al día. No exceda de 2 comprimidos recubiertos al día.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis más alta o más baja.

Si tiene una función renal reducida, es posible que el médico le prescriba una dosis más baja. Además si está tomando un medicamento para tratar la diabetes conocido como sulfonilurea, el médico puede que le prescriba una dosis más baja.

Su médico le recetará Galvus® Met ya sea solo o en combinación con otro antidiabético dependiendo de su condición.

¿Cuándo y cómo tomar Galvus® Met?

Galvus® Met debe tomarse por la mañana y/o noche. Se recomienda tomar los comprimidos recubiertos con las comidas o justo después de ellas. Esto reducirá el riesgo de que usted sufra intolerancia gástrica.

Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros con un vaso de agua.

¿Durante cuánto tiempo tomar Galvus® Met?

Siga tomando Galvus® Met todos los días durante el tiempo que su médico se lo indique. Puede que tenga que permanecer en este tratamiento por un largo período de tiempo. Su médico le realizará controles periódicos para comprobar que el tratamiento está ejerciendo el efecto deseado.



Si su médico le dijo que dejara su tratamiento con Galvus® Met debido a problemas en el hígado, no debe volver a tomar Galvus® Met.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe tomar Galvus® Met, hable con su médico.

Si se olvida de tomar Galvus® Met

Es aconsejable tomar su medicamento a la misma hora cada día. Si se olvida de tomar Galvus® Met, tómelo tan pronto como se acuerde y tome la siguiente dosis a la hora habitual. Sin embargo, si ya es casi la hora para su próxima dosis, omita la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si toma más Galvus® Met del que debiera

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos recubiertos, o si otra persona ha tomado su medicamento, consulte a un médico inmediatamente. Es posible que necesite atención médica. Muestre al médico el envase si es posible.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

Posibles efectos adversos

Galvus® Met puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los presentan. Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos al tomar Galvus® Met.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Debe dejar de tomar Galvus® Met y consultar a su médico inmediatamente si experimenta los siguientes síntomas:

- Sensación de frío y malestar, dolor muscular, somnolencia, náuseas o vómitos, dolor abdominal, pérdida inexplicable de peso, mareos, latidos del corazón irregulares, o respiración rápida (síntomas de acidosis láctica). Si esto sucede, debe interrumpir el tratamiento con Galvus® Met y ponerse en contacto con un médico o acudir al hospital más cercano inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede ocasionar un coma.
- Hinchazón de la cara, lengua o garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, aparición repentina de sarpullido o urticaria (síntomas de una reacción alérgica grave llamada "angioedema").
- Piel y/o ojos amarillos, náuseas, pérdida del apetito, orina oscura (posibles síntomas de problemas hepáticos).
- Dolor intenso en la parte superior del estómago (posible síntoma de inflamación del páncreas).



- Dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, confusión, irritabilidad, hambre, frecuencia cardíaca rápida, sudoración, nerviosismo (posibles síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre conocido como "hipoglucemia").

Si usted experimenta alguno de estos síntomas, deje de tomar este medicamento e informe a su médico inmediatamente.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes (pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 pacientes)

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito.

Si alguno de éstos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son frecuentes (pueden ocurrir en menos de 1 de cada 10 pacientes)

- Mareos, dolor de cabeza, temblor, sabor metálico en la boca.

Si alguno de éstos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes (que probablemente ocurran en al menos 1 de cada 100 pacientes)

- Estreñimiento, hinchazón de manos, tobillos o pies (edema).

Si alguno de éstos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son muy raros (pueden ocurrir en menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

- Enrojecimiento de la piel, picor, disminución en el nivel de vitamina B₁₂ en la sangre, resultados de las pruebas de función hepática anormales.

Si alguno de éstos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Otros posibles efectos adversos

A continuación se indican otros efectos adversos posibles. Si lo afectan mucho, consulte al médico o farmacéutico.

Efectos adversos *frecuentes* (que probablemente ocurran en al menos 1 de cada 10 pacientes).

Efectos adversos *poco frecuentes* (que probablemente ocurran en al menos 1 de cada 100 pacientes).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos al tomar Galvus® Met e insulina:

- *Frecuentes*: Dolor de cabeza, escalofríos, náuseas, ardor de estómago, disminución de la glucosa en sangre.
- *Poco frecuentes*: diarrea, flatulencia.



Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos al tomar Galvus® Met y una sulfonilurea:

- *Frecuentes:* mareos, temblores, debilidad, sudoración excesiva.

Algunos pacientes han experimentado otros efectos adversos tomando Galvus® Met solo o en combinación con otro medicamento antidiabético:

- Erupción cutánea con picazón, descamación de la piel localizada o ampollas y dolor articular.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo conservar Galvus® Met?

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.507

®Marca Registrada

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG- Stein, Suiza.

Novartis Pharma Produktions GmbH - Wehr, Alemania.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

3' 6' 11' 5



Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 28/11/2016

Tracking number: 2016-PSB/GLC-0844-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

3615



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

GALVUS® MET

VILDAGLIPTIN / METFORMINA

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Suiza/ Alemana

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/500 contiene:

| | |
|--|--------|
| Vildagliptin..... | 50 mg |
| Metformina clorhidrato..... | 500 mg |
| Excipientes: hidroxipropilcelulosa 49,50 mg; estearato de magnesio 6,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 12,858 mg; dióxido de titanio 2,36 mg; polietilenglicol 4000 1,283 mg; talco 1,283 mg; óxido de hierro amarillo 0,21 mg; óxido de hierro rojo 0,006 mg. | |

Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/850 contiene:

| | |
|---|--------|
| Vildagliptin..... | 50 mg |
| Metformina clorhidrato..... | 850 mg |
| Excipientes: hidroxipropilcelulosa 84,15 mg; estearato de magnesio 9,85 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 18,56 mg; dióxido de titanio 2,9 mg; polietilenglicol 4000 1,86 mg; talco 1,86 mg; óxido de hierro amarillo 0,82 mg. | |

Cada comprimido recubierto de Galvus® Met 50/1000 contiene:

| | |
|--|---------|
| Vildagliptin..... | 50 mg |
| Metformina clorhidrato..... | 1000 mg |
| Excipientes: hidroxipropilcelulosa 99,00 mg; estearato de magnesio 11,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 20,00 mg; dióxido de titanio 2,2 mg; polietilenglicol 4000 2,00 mg; talco 2,00 mg; óxido de hierro amarillo 1,80 mg. | |

ACCION TERAPEUTICA

Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.
Código ATC: A10B D08.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imiltzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



INDICACIONES

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2):

Galvus® Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dosis máxima tolerada de metformina o vildagliptin en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptin y metformina en comprimidos individuales.

Galvus® Met está indicado en asociación con una sulfonilurea (es decir, en terapia de combinación triple), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilurea.

Galvus® Met está indicado como tratamiento aditivo a la insulina, como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina.

Galvus® Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Galvus® Met combina dos hipoglucemiantes con mecanismos de acción diferentes para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes de tipo 2: vildagliptin, un miembro de la clase de los inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil-peptidasa 4), y clorhidrato de metformina, que pertenece a la clase de las biguanidas.

Vildagliptin pertenece a la clase de los potenciadores de los islotes pancreáticos y mejora el control de la glucemia mediante la inhibición potente y selectiva de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Tal inhibición aumenta las concentraciones endógenas en ayunas y post-prandiales de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa).

Clorhidrato de metformina disminuye la producción hepática y la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. Clorhidrato de metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno-sintasa e incrementa la capacidad de transporte de ciertos tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

3615



Farmacodinamia

Galvus® Met

La eficacia y seguridad de cada uno de los componentes por separado ya está establecida y en estudios clínicos se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración simultánea de dichos componentes en forma separada. Tales estudios clínicos permitieron confirmar el beneficio adicional de vildagliptin en pacientes afectados de diabetes de tipo 2 insuficientemente controlada con clorhidrato de metformina. (Ver "Estudios Clínicos").

Vildagliptin

La administración de vildagliptin produce una inhibición rápida y completa de la actividad de la DPP-4. En los pacientes con diabetes de tipo 2, la administración de vildagliptin inhibió la actividad de la enzima DPP-4 durante un período de 24 horas.

Como vildagliptin eleva las concentraciones endógenas de las hormonas incretinas, las células β se vuelven más sensibles a la glucosa, lo que mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa. La administración de dosis diarias de vildagliptin de 50 a 100 mg a pacientes con diabetes de tipo 2 mejoró considerablemente los marcadores de la función de las células β . El grado de mejora de la función de dichas células depende del grado inicial de disfunción; en los normoglucémicos (personas que no padecen diabetes), vildagliptin no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.

Como vildagliptin eleva las concentraciones endógenas de GLP-1, las células α se vuelven más sensibles a la glucosa, lo que da lugar a una secreción de glucagón más adecuada a la concentración de glucosa. Esto último a su vez atenúa la resistencia a la insulina.

El aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia debido a la presencia de concentraciones elevadas de incretinas disminuye la producción en ayunas y post-prandial de la glucosa hepática y reduce la glucemia.

Con vildagliptin no se observa el efecto conocido de elevación de las concentraciones de GLP-1 que retrasa el vaciado gástrico. Por otra parte, se ha notado una reducción de la lipidemia post-prandial que no se asocia con la mejora de la función de los islotes inducida por el efecto de vildagliptin en las incretinas.

Clorhidrato de metformina

Clorhidrato de metformina mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes con diabetes de tipo 2, lo cual reduce tanto la glucosa plasmática basal como la post-prandial. A diferencia de las sulfonilureas, no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2 o en los individuos sanos (salvo en circunstancias especiales) y no causa hiperinsulinemia. El tratamiento con clorhidrato de metformina no altera la secreción de insulina, pero las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día pueden disminuir.

En el ser humano, clorhidrato de metformina ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos, con independencia de su actividad sobre la glucemia. Ello se ha visto con dosis terapéuticas en estudios clínicos comparativos de mediano

3675



o largo plazo: clorhidrato de metformina reduce las concentraciones de colesterol total, de colesterol de las LDL y los niveles de triglicéridos.

Farmacocinética

Absorción

Galvus® Met

En los estudios de bioequivalencia de Galvus® Met con tres niveles de dosis (50/500 mg, 50/850 mg y 50/1000 mg), comparado con la asociación de comprimidos separados de vildagliptin y clorhidrato de metformina en las dosis correspondientes, se comprobó que el área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo (ABC) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de vildagliptin y clorhidrato de metformina que componen los comprimidos recubiertos de Galvus® Met eran bioequivalentes a los de los comprimidos de estos componentes por separado.

Los alimentos no afectan el grado de absorción, ni la tasa de absorción de vildagliptin de Galvus® Met. La $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de clorhidrato de metformina de Galvus® Met disminuían un 26% y un 7%, respectivamente, cuando éste se administraba con alimentos. La administración con alimentos también retrasa la absorción de clorhidrato de metformina, como quedó reflejado en la $T_{m\acute{a}x}$ (de 2,0 a 4,0 horas). Estas variaciones de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC son coherentes, pero inferiores a las observadas cuando clorhidrato de metformina se administra en monoterapia con alimentos. Los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de vildagliptin y clorhidrato de metformina contenidos en Galvus® Met fueron similares a los que se observaron en la farmacocinética de cada uno de estos componentes cuando se administraban en monoterapia con alimentos.

Vildagliptin

Tras la administración oral en ayunas, vildagliptin se absorbe rápidamente; las concentraciones plasmáticas máximas se registran a las 1,7 horas. La coadministración con alimentos reduce ligeramente la tasa de absorción de vildagliptin, lo cual se refleja en un descenso del 19% de las concentraciones máximas y en una demora del pico de concentración plasmática hasta las 2,5 horas. El grado de absorción no varía y los alimentos no modifican la exposición general (ABC).

Clorhidrato de metformina

La biodisponibilidad absoluta de clorhidrato de metformina tras la administración de un comprimido de 500 mg en ayunas es del 50% a 60%. Los estudios en los que se han administrado dosis orales únicas de 500 mg a 1500 mg y de 850 mg a 2550 mg de clorhidrato de metformina en comprimidos revelan que la biodisponibilidad no es proporcional a la dosis, lo cual se debe a una disminución de la absorción y no a una alteración de la eliminación. Los alimentos reducen el grado de absorción del clorhidrato de metformina y la retrasan ligeramente. Así, la $C_{m\acute{a}x}$ media disminuye un 40%, el AUC un 25%, y el ($T_{m\acute{a}x}$) se prolonga 35 minutos tras la administración de

3615



un solo comprimido de 850 mg de clorhidrato de metformina con alimentos, en comparación con la administración del mismo comprimido en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas variaciones.

Distribución

Vildagliptin

La unión de vildagliptin a proteínas plasmáticas es reducida (9,3%); vildagliptin se distribuye por igual entre el plasma y los eritrocitos. El volumen medio de distribución de vildagliptin en el estado estacionario tras la administración intravenosa (V_{ss}) es de 71 L, lo que indica que hay distribución extravascular.

Clorhidrato de metformina

El volumen aparente de distribución (V/F) de clorhidrato de metformina tras dosis orales únicas de 850 mg es, en promedio, de 654 ± 358 L. Solamente un porcentaje insignificante de clorhidrato de metformina se une a las proteínas del plasma, a diferencia de las sulfonilureas, que se unen en un 90% a dichas proteínas. Clorhidrato de metformina se distribuye entre los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas y pautas de administración habituales del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas estacionarias de este principio activo se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y son generalmente inferiores a $1 \mu\text{g/mL}$. Durante los estudios clínicos controlados de clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de este principio activo no superaron los $5 \mu\text{g/mL}$, incluso a las dosis máximas.

Biotransformación / Metabolismo

Vildagliptin

El metabolismo es la vía de eliminación principal de vildagliptin en el ser humano y da cuenta del 69% de la dosis. El metabolito principal, LAY151, farmacológicamente inactivo, es el producto de la hidrólisis del grupo ciano; representa el 57% de la dosis, seguido por el producto de la hidrólisis amídica (4% de la dosis). La DPP-4 contribuye parcialmente a la hidrólisis de vildagliptin, como se ha constatado en un estudio *in vivo* en el que se utilizaron ratas con deficiencia de DPP-4. Vildagliptin no es metabolizada en grado cuantificable alguno por las enzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* han demostrado que vildagliptin no inhibe, ni induce las enzimas del citocromo P450.

Clorhidrato de metformina

Metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Eliminación

Vildagliptin

Tras la administración oral de [¹⁴C]-vildagliptin, aproximadamente el 85% de la dosis se elimina en la orina y el 15% de la dosis se recupera en las heces. La excreción renal de vildagliptin inalterada representa el 23% de la dosis administrada por vía oral. Tras la administración intravenosa a individuos sanos, la depuración plasmática total y la depuración renal de vildagliptin son de 41 L/hora y 13 L/hora, respectivamente. La vida media de eliminación tras la administración intravenosa es, en promedio, de unas 2 horas. La vida media de eliminación tras la administración oral es, en promedio, de unas 3 horas e independiente de la dosis.

Clorhidrato de metformina

Los estudios de administración intravenosa de dosis únicas a individuos sanos demuestran que clorhidrato de metformina se elimina inalterado en la orina y no es metabolizado en el hígado (no se ha identificado ningún metabolito en el ser humano), ni excretado en la bilis. La depuración renal es unas 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la vía de eliminación principal es la secreción tubular. Tras la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal durante las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de unas 17,6 horas, lo que indica que la masa eritrocítica puede ser un compartimento de distribución.

Linealidad

Vildagliptin se absorbe rápidamente, con una biodisponibilidad oral absoluta del 85%. Las concentraciones plasmáticas máximas de vildagliptin y el ABC aumentan de forma casi proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales

Género

Vildagliptin

No se observaron diferencias en la farmacocinética de vildagliptin entre varones y mujeres de edades e Índices de Masa Corporal (IMC) ampliamente distintos. El género no afecta la inhibición de la DPP-4 ejercida por vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

Los parámetros farmacocinéticos de clorhidrato de metformina no presentaron diferencias significativas entre los individuos sanos y los pacientes con diabetes de tipo 2 cuando se analizaron según el sexo (hombres = 19, mujeres = 16). Asimismo, en los estudios clínicos controlados que se realizaron en pacientes con diabetes de tipo 2, el efecto hipoglucemiante de clorhidrato de metformina en los varones fue comparable al de las mujeres.

Obesidad

Vildagliptin

El IMC no repercute en absoluto en los parámetros farmacocinéticos de vildagliptin. El IMC no afecta la inhibición de la DPP-4 que ejerce vildagliptin.

Insuficiencia hepática

Vildagliptin

Se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de vildagliptin en individuos con insuficiencia hepática de grado leve, moderado y grave según la puntuación de Child-Pugh (desde 6 puntos para la insuficiencia leve hasta 12 para la grave), comparados con individuos con función hepática normal. La exposición a vildagliptin (100 mg) tras una sola dosis descendió en los individuos con insuficiencia hepática leve o moderada (un 20% y un 8%, respectivamente), mientras que la exposición a vildagliptin en los individuos con insuficiencia hepática grave aumentó un 22%. La variación máxima (aumento o disminución) de la exposición a vildagliptin es del 30% aproximadamente, lo cual no se considera clínicamente significativo. No se observó ninguna correlación entre la gravedad de la insuficiencia hepática y las variaciones en la exposición a vildagliptin.

No se recomienda el uso de vildagliptin en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen cifras de ALT o AST previas al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior normal.

Clorhidrato de metformina

No se han realizado estudios farmacocinéticos de clorhidrato de metformina en individuos con insuficiencia hepática.

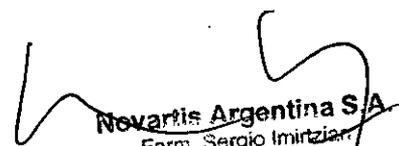
Insuficiencia renal

Vildagliptin

El ABC de vildagliptin aumentó en promedio 1,4; 1,7 y 2 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los individuos sanos normales. El ABC de los metabolitos LAY151 aumentó 1,6; 3,2 y 7,3 veces y el de BQS867 aumentó 1,4; 2,7 y 7,3 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Los datos limitados de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal indican que la exposición a vildagliptin es similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave. Las concentraciones de LAY151 en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal fueron aproximadamente 2 de 3 veces mayor que en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Vildagliptin se elimina por hemodiálisis en cierta medida (3% tras una sesión de 3-4 horas de hemodiálisis comenzando 4 horas tras la dosis).

5-7-



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Clorhidrato de metformina

En los pacientes con función renal deteriorada (basado en las cifras de depuración de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de clorhidrato de metformina se prolonga y la depuración renal disminuye de forma proporcional a la disminución de la depuración de creatinina.

Pacientes de edad avanzada

Vildagliptin

En pacientes de edad avanzada sanos (≥ 70 años), la exposición general a vildagliptin (100 mg una vez al día) aumentó un 32%, con un incremento de la concentración plasmática máxima del 18%, en comparación con los individuos sanos más jóvenes (de entre 18 y 40 años). Estos cambios no se consideran clínicamente significativos. En los grupos de edades estudiadas, la edad no afecta la inhibición de la DPP-4 por parte de vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

Datos limitados procedentes de estudios farmacocinéticos controlados de administración de clorhidrato de metformina a individuos de edad avanzada sanos indican que la depuración plasmática total de clorhidrato de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la $C_{m\acute{a}x}$ aumenta, en comparación con los individuos jóvenes sanos. Estos datos indican que los cambios que experimenta la farmacocinética de clorhidrato de metformina con el envejecimiento se deben fundamentalmente a una alteración de la función renal.

No se debe instaurar un tratamiento con Galvus® Met en pacientes de 80 años en adelante, salvo que la depuración de creatinina demuestre que no hay insuficiencia renal.

Población pediátrica (menores a 18 años de edad)

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupo étnico

Vildagliptin

No hay pruebas de que el origen étnico afecte la farmacocinética de vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

No se han realizado estudios sobre los parámetros farmacocinéticos de clorhidrato de metformina según la raza. En los estudios clínicos controlados de administración de clorhidrato de metformina a pacientes con diabetes de tipo 2, el efecto hipoglucemiante era comparable en las personas de raza blanca ($n = 249$), negra ($n = 51$) y de origen hispánico ($n = 24$).

3615



Estudios Clínicos

Galvus® Met

En un estudio doble ciego y controlado con placebo en pacientes con diabetes de tipo 2 cuya hiperglucemia no lograba controlarse lo suficiente con la dosis máxima de clorhidrato de metformina en monoterapia, la adición de vildagliptin (50 mg una vez al día ó 100 mg diarios repartidos en dos tomas) durante 24 semanas dio lugar a reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} y a un incremento de la proporción de pacientes que lograban una reducción de la HbA_{1c} de al menos el 0,7% en comparación con los pacientes que siguieron tomando solamente clorhidrato de metformina. La HbA_{1c} (%) basal media del grupo variaba entre el 8,3% (placebo más clorhidrato de metformina) y el 8,4% (en los dos grupos que recibieron vildagliptin y clorhidrato de metformina). Vildagliptin asociada con clorhidrato de metformina dio lugar a reducciones medias adicionales estadísticamente significativas de la HbA_{1c} en comparación con placebo (diferencias intergrupales del -0,7% al -1,1% con 50 mg y 100 mg de vildagliptin, respectivamente). La proporción de pacientes que lograron un descenso clínicamente significativo y firme de la HbA_{1c} (definido como un descenso igual o superior a un 0,7% respecto al valor basal) era significativamente más elevada en los dos grupos tratados con vildagliptin + clorhidrato de metformina (46% y 60%, respectivamente) que en el grupo que recibió clorhidrato de metformina + placebo (20%). Los pacientes tratados con la asociación de vildagliptin + clorhidrato de metformina no experimentaron cambios significativos de peso corporal respecto al basal. Al cabo de 24 semanas, tanto la presión arterial sistólica como la diastólica habían descendido respecto a los valores basales en los grupos tratados con vildagliptin más clorhidrato de metformina. Las variaciones medias respecto a los valores basales fueron -2,0/-0,8 mm Hg, -3,5/-2,2 mm Hg y -0,8/-0,1 mm Hg en los pacientes que recibieron clorhidrato de metformina combinado con 50 mg de vildagliptin una vez al día, 50 mg de vildagliptin dos veces al día o placebo, respectivamente. La incidencia de efectos secundarios gastrointestinales variaba entre el 10% y el 15% en los grupos que recibieron vildagliptin + clorhidrato de metformina, frente al 18% en el grupo tratado con clorhidrato de metformina y placebo.

Se evaluó el efecto de vildagliptin combinada con clorhidrato de metformina en otro estudio clínico doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración en total (estudio central de 12 semanas más la extensión de 40 semanas) en el que participaron 132 pacientes con diabetes de tipo 2 en tratamiento estable con clorhidrato de metformina (con dosis de entre 1500 mg y 3000 mg diarios). Con la adición de vildagliptin (50 mg una vez al día) al clorhidrato de metformina se obtuvo una reducción adicional estadísticamente significativa de la HbA_{1c} media (-0,6%) respecto al valor basal en comparación con placebo más clorhidrato de metformina (+0,1%) al final del intervalo de estudio de 12 semanas (HbA_{1c} basal media del 7,7% y el 7,9%, respectivamente). De estos pacientes, 71 siguieron recibiendo tratamiento complementario con vildagliptin o placebo unas 40 semanas más (extensión doble ciego y controlada con placebo). Al cabo de 52 semanas, la variación media de la HbA_{1c} respecto al valor basal fue significativamente mayor y constante en los pacientes tratados con vildagliptin (50 mg) más clorhidrato de metformina que en los que siguieron tomando clorhidrato de metformina solo (diferencia intergrupala: -1,1%), lo cual evidencia un efecto duradero sobre el control de la glucemia. En

3615



cambio, en el grupo del clorhidrato de metformina + placebo, el control de la glucemia empeoró durante el estudio.

En un estudio de 24 semanas (LAF 2354) vildagliptin (50 mg dos veces al día) fue comparado con pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes inadecuadamente controlados con metformina. La reducción de HbA_{1c} media desde el basal de 8,4% fue del -0,9% en la rama con vildagliptin + metformina y del -1,0% en la rama de pioglitazona agregada a metformina. El descenso de HbA_{1c} desde el basal >9% fue mayor (-1,5%) en los dos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibieron la pioglitazona agregada a la metformina presentaron un aumento de peso de 1,9 Kg. Los que recibieron vildagliptin agregado a la metformina aumentaron 0,3 Kg. En la extensión a 28 semanas, la reducción de la HbA_{1c} fueron similares entre ambos grupos de tratamiento y las diferencias de peso aumentaron aún más.

En un estudio a largo plazo de hasta 2 años (LAF 2308) vildagliptin (100 mg al día) fue comparado con glimepirida (hasta 6 mg al día) en pacientes tratados con metformina. Luego de 1 año, la reducción de HbA_{1c} media fue del -0,4% para los pacientes con vildagliptin + metformina y del -0,5% para los que recibieron glimepirida + metformina. El cambio en el peso fue de -0,2 Kg para vildagliptin versus +1,6 Kg para glimepirida. La incidencia de hipoglucemia fue significativamente menor en el grupo de vildagliptin (1,7%) que en el de glimepirida (16,2%). Al final del estudio (2 años) las HbA_{1c} fueron similares a los valores basales de ambos grupos de tratamiento y se mantuvieron los cambios en el peso y las diferencias en la hipoglucemia.

En un estudio de 52 semanas de duración (LAF237A2338) se comparó vildagliptin (50 mg dos veces al día) con gliclazida (hasta 320 mg al día) en pacientes que no habían conseguido un control adecuado con metformina. Al cabo de 1 año, la reducción de la concentración media de HbA_{1c} fue del -0,81% al añadir vildagliptin a metformina (concentración inicial media de HbA_{1c}: 8,4%) y del -0,85% al añadir gliclazida a metformina (concentración inicial media de HbA_{1c}: 8,5%) y se logró demostrar la no inferioridad estadística. La variación de peso fue de +0,1 Kg con vildagliptin y de +1,4 Kg con gliclazida. Se observaron acontecimientos hipoglucémicos en el mismo número de pacientes de cada grupo de tratamiento, pero el número de pacientes con dos o más acontecimientos hipoglucémicos fue más elevado en el grupo de la asociación de gliclazida y metformina (0,8%) que en el de la asociación de vildagliptin y metformina (0,2%).

En un estudio de 24 semanas de duración (LMF237A2302) se evaluó la eficacia de la asociación de dosis fijas de vildagliptin y metformina (con un ajuste gradual de la dosis hasta 50 mg/500 mg dos veces al día ó 50 mg/1000 mg dos veces al día) como tratamiento inicial de los pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos. Se consiguió una reducción de la concentración media de HbA_{1c} significativamente mayor con la asociación de vildagliptin y metformina que con cualquiera de las monoterapias. La asociación de 50 mg de vildagliptin y 1000 mg de metformina dos veces al día redujo la concentración de HbA_{1c} un -1,82%, mientras que la asociación de 50 mg de vildagliptin y 500 mg de metformina dos veces al día la redujo un -1,61%, con respecto a un valor inicial del 8,6%. La disminución de la concentración de HbA_{1c} fue más importante en los pacientes que tenían un valor inicial $\geq 10,0\%$. Los pacientes bajaron de peso en todos los grupos, registrándose una



reducción media de -1,2 Kg con las dos asociaciones de vildagliptin y metformina. La incidencia de hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (0% con las asociaciones de vildagliptin y metformina y 0,7% con cada monoterapia).

Se efectuó un estudio comparativo con placebo en 449 pacientes, aleatorizado, doble ciego y de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la asociación de vildagliptin (50 mg dos veces al día) con una dosis estable de insulina (basal o premezclada, en dosis diaria media de 41 U) con (n= 276) o sin (n= 173) metformina administrada de forma simultánea. La asociación de vildagliptin e insulina redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c} en comparación con placebo. En la población general, la reducción media, ajustada por placebo, partiendo de una concentración inicial media de HbA_{1c} del 8,8%, fue del -0,72%. En los subgrupos que recibieron insulina con o sin metformina, la reducción media, ajustada por placebo, de la concentración de HbA_{1c} fue del -0,63% y -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue del 8,4% y del 7,2% en los grupos de vildagliptin y placebo, respectivamente. Se observó una diferencia de peso de +0,2 Kg y -0,7 Kg en los grupos de vildagliptin y placebo, respectivamente.

Se efectuó un estudio comparativo con placebo en 318 pacientes, aleatorizado, doble ciego y de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la asociación de vildagliptin (50 mg dos veces al día) con metformina (≥ 1500 mg al día) y glimepirida (≥ 4 mg al día). En comparación con placebo, la terapia de combinación triple con vildagliptin, metformina y glimepirida redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c}: la reducción media, ajustada por placebo, partiendo de una concentración inicial media de HbA_{1c} del 8,8%, fue del -0,76%.

Vildagliptin

Más de 15000 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en estudios clínicos controlados con placebo o principio activo, con diseño de doble ciego y tratamiento de hasta más de 2 años de duración. En esos estudios, se administró vildagliptin en dosis diarias de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día a más de 9000 pacientes. Más de 5000 varones y más de 4000 mujeres recibieron 50 ó 100 mg de vildagliptin al día. De los pacientes tratados con 50 ó 100 mg diarios de vildagliptin, más de 1900 pacientes eran ≥ 65 años de edad. En esos estudios, vildagliptin se administró en monoterapia a pacientes con diabetes de tipo 2 sin tratamiento farmacológico previo, o en politerapia a pacientes insuficientemente regulados con otros antidiabéticos.

En términos generales, vildagliptin mejoró el control glucémico cuando se administró en monoterapia o se utilizó asociada con clorhidrato de metformina, a juzgar por las reducciones clínicamente significativas de la HbA_{1c} y de la glucosa plasmática en ayunas desde el inicio hasta la conclusión del estudio. Cuando se administró en monoterapia o asociada con clorhidrato de metformina en estudios de hasta 52 semanas de duración, tales mejoras de la homeostasis de la glucosa fueron duraderas.

Un estudio de 52 semanas de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, fue llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase I - III) para evaluar el efecto de vildagliptin 50 mg dos veces al día (N =

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado

128) en comparación con placebo (N = 126) sobre la fracción de eyección ventricular izquierda. Vildagliptin no se asoció con un cambio en la función del ventrículo izquierdo o con un empeoramiento de la falla cardíaca preexistente. Los eventos cardiovasculares adjudicados fueron equilibrados en general. Se reportó un número ligeramente mayor de eventos cardíacos en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional NYHA III tratados con vildagliptin en comparación con placebo. Sin embargo, hubo desequilibrios iniciales del riesgo cardiovascular favoreciendo a la rama placebo y el número de eventos fue bajo, lo que impide establecer conclusiones firmes. Vildagliptin disminuyó significativamente la HbA_{1c} en comparación con placebo (diferencia de 0,6%) a partir de una media inicial de 7,8%. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue del 4,7% y del 5,6% en los grupos de tratamiento con vildagliptin y placebo, respectivamente.

Riesgo cardiovascular

Se realizó un meta-análisis de eventos cardiovasculares adjudicados de forma independiente y prospectiva procedentes de 37 estudios clínicos de fase III y fase IV en monoterapia y tratamientos combinados de hasta más de 2 años de duración. El meta-análisis involucró a 9599 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptin una vez al día o dos veces al día y demostró que el tratamiento con vildagliptin no se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de valoración compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves incluyendo infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares, fue similar para vildagliptin frente al del comparador activo combinado y placebo [cociente de riesgo Mantel-Haenszel 0,84 (intervalo de confianza del 95% intervalo 0.61 a 1.11)] respaldando la seguridad cardiovascular de vildagliptin.

Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptin (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de cada componente individual de los eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca definida como insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición en 41 de los pacientes tratados con vildagliptin (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC 95%: 0,68; 1,70), que indica que no se incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con vildagliptin.

Clorhidrato de Metformina

Un estudio aleatorizado y prospectivo (UKPDS) ha demostrado el beneficio extendido del control intenso de la glucosa sanguínea en la diabetes de tipo 2. El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso que recibieron tratamiento con clorhidrato de metformina después del fracaso de la dieta sola reveló:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de presentar cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de clorhidrato de metformina (29,8 acontecimientos/1000 años-paciente), comparado con la dieta

sola (43,3 acontecimientos/1000 años-paciente), $p = 0,0023$, y con los grupos que recibieron una sulfonilurea o insulina en monoterapia, considerados en conjunto (40,1 acontecimientos/1000 años-paciente), $p = 0,0034$.

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: clorhidrato de metformina: 7,5 acontecimientos/1000 años-paciente, dieta sola: 12,7 acontecimientos/1000 años-paciente, $p = 0,017$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad en general: clorhidrato de metformina: 13,5 acontecimientos/1000 años-paciente, comparados con la dieta sola: 20,6 acontecimientos/1000 años-paciente ($p = 0,011$), y con los grupos tratados con una sulfonilurea o insulina en monoterapia, considerados en conjunto: 18,9 acontecimientos/1000 años-paciente ($p = 0,021$).
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: clorhidrato de metformina: 11 acontecimientos/1000 años-paciente, dieta sola: 18 acontecimientos/1000 años-paciente ($p = 0,01$).

Datos de toxicidad preclínica

Se han realizado estudios en animales de hasta 13 semanas de duración con los principios activos que componen Galvus® Met. No se han identificado nuevas manifestaciones de toxicidad con el uso de la asociación. Los datos siguientes provienen de estudios realizados con vildagliptin o metformina individualmente.

Vildagliptin

Carcinogenicidad y mutagenicidad

En un estudio de carcinogénesis de dos años de duración realizado en ratas se administraron dosis orales de hasta 900 mg/Kg (unas 200 veces mayores que la exposición humana obtenida con la dosis máxima recomendada). No se observó una mayor incidencia de tumores atribuible a vildagliptin. En un estudio de carcinogénesis de dos años de duración realizado en ratones se administraron dosis orales de hasta 1000 mg/Kg (240 veces mayores que la exposición humana obtenida con la dosis máxima recomendada). En las hembras, hubo una mayor incidencia de tumores mamarios cuando la exposición a vildagliptin era 150 veces mayor que la exposición máxima prevista para el ser humano, pero no cuando dicha exposición era 60 veces mayor. La incidencia de hemangiosarcoma aumentó en los machos tratados con concentraciones entre 42 y 240 veces mayores que la exposición máxima a la vildagliptin prevista para el ser humano, y en las hembras tratadas con concentraciones 150 veces mayores que tal exposición. No se observaron aumentos significativos de la incidencia de hemangiosarcomas en los machos cuya exposición era aproximadamente 16 veces mayor que la exposición humana máxima a vildagliptin, ni tampoco en las hembras cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima.

Vildagliptin careció de poder mutágeno en diversos ensayos de mutagenia tales como la prueba de Ames de retromutaciones bacterianas y el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. Los ensayos de micronúcleos de médula ósea por vía oral en ratas y ratones no revelaron poder clastógeno ni aneuploidógeno



alguno con concentraciones de hasta 2000 mg/Kg (aproximadamente 400 veces mayor que la exposición humana máxima). Una microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón (Comet Assay) tras la administración de la misma dosis *in vivo* también dio resultados negativos.

Seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetida

En un estudio de toxicidad de 13 semanas de duración en monos (*Macaca fascicularis*) se observaron lesiones cutáneas con dosis ≥ 5 mg/Kg/día. Dichas lesiones se localizaban sistemáticamente en las extremidades (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/Kg/día (prácticamente idéntica a la exposición humana [ABC] conseguida con la dosis de 100 mg), sólo se observaron ampollas, que fueron reversibles, pese al tratamiento continuo, y que no se acompañaron de anomalías histopatológicas. Con dosis ≥ 20 mg/Kg/día (de casi el triple de la exposición humana [ABC] obtenida con la dosis de 100 mg) se observó exfoliación, descamación, escaras y llagas en la cola que se correlacionaban con cambios histopatológicos. Con dosis ≥ 80 mg/Kg/día se observaron lesiones necróticas en la cola. Cabe destacar que la potencia farmacológica de vildagliptin es significativamente mayor en los monos que en los seres humanos. En los monos tratados con 160 mg/Kg/día, las lesiones cutáneas no desaparecieron durante el periodo de recuperación de cuatro semanas. No se han observado lesiones cutáneas en otras especies de animales ni en los seres humanos tratados con vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano tomando como base los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, poder cancerígeno y toxicidad en la reproducción.

Carcinogenicidad

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenia a largo plazo con clorhidrato de metformina en ratas (duración de la administración: 104 semanas) y ratones (duración de la administración: 91 semanas) que recibieron dosis de hasta 900 mg/Kg/día y 1500 mg/Kg/día, respectivamente. Basándose en comparaciones de la superficie corporal, estas dosis equivalen, en ambos casos, a cuatro veces la dosis máxima diaria recomendada en seres humanos, que es de 2000 mg. No se han hallado signos de carcinogenia con clorhidrato de metformina ni en ratones macho ni en hembras. Tampoco se observó que clorhidrato de metformina tuviera capacidad carcinógena en las ratas macho.

Toxicidad en la reproducción

Sí se constató, no obstante, una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en las ratas hembra tratadas con 900 mg/Kg/día. Ésta es una lesión

36115



frecuente espontánea del tracto reproductivo en ratas y su relevancia en términos de estudios carcinogénicos y toxicológicos para los seres humanos es incierto.

Mutagenicidad

En las pruebas *in vitro* siguientes no se observaron signos de que clorhidrato de metformina tenga capacidad mutágena: Estudio de Ames (*S. typhimurium*) y estudio de mutación génica (células de linfoma de ratón) o de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). También los resultados de la prueba de los micronúcleos de ratón *in vivo* dieron resultados negativos.

Desarrollo embrio-fetal

No hay evidencia de teratogenia ni en ratas ni en conejos. Los efectos adversos en el feto (leves descensos en la osificación en ratas y aumento de la resorción temprana en conejos) estaban asociados con la toxicidad materna inducida por metformina, que incluyó mortalidad a dosis 10:100 y 100:1000 mg/Kg/día de vildagliptin:metformina en ratas y conejos, respectivamente.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Es preciso individualizar el uso del hipoglucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. No exceda la dosis máxima diaria 100 mg de vildagliptin.

La dosis inicial recomendada de Galvus® Met debe basarse en el estado del paciente y el tratamiento con vildagliptin o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento la persona.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con vildagliptin en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales de clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día ó 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de Galvus® Met 50/500 mg dos veces al día y ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de Galvus® Met 50/500 mg, 50/850 mg ó 50/1000 mg dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que cambian su tratamiento con vildagliptin y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

36915



Según la dosis de vildagliptin o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de Galvus® Met de 50/500 mg, 50/850 mg o de 50 /1000 mg.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de Galvus® Met de 50/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es suficiente.

Uso en asociación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Galvus® Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptin dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que se esté administrando en ese momento.

Población general

Adultos de 18 años en adelante.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la filtración glomerular antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus® Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en pacientes de edad avanzada, la función renal deberá evaluarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de medicamentos que contengan metformina (como Galvus® Met) en pacientes con una filtración glomerular <60 mL/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica (Ver: "Advertencias y Precauciones"). Galvus® Met está contraindicado en pacientes con filtración glomerular <30 mL/min debido a que posee metformina en su composición (Ver: "Contraindicaciones").

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a metformina y a vildagliptin, usadas por separado o en combinación, en pacientes con insuficiencia renal. Si no existe una presentación de Galvus® Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

16 -


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal

| Filtración glomerular (mL/min) | Metformina | Vildagliptin |
|--------------------------------|---|--------------------------------------|
| 60-89 | La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora. | La dosis diaria máxima es de 100 mg. |
| 45-59 | La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*. | La dosis diaria máxima es de 50 mg. |
| 30-44 | La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg. | |
| <30 | La metformina está contraindicada. | |

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Galvus® Met por sí solo.

Insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de Galvus® Met a pacientes con signos de laboratorio o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluye a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal (LSN) antes del tratamiento (Ver: "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Pacientes pediátricos (menores de 18 años) Galvus® Met no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores a 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Dado que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienden a presentar una función renal disminuida, cuando estos pacientes estén en tratamiento con Galvus® Met debe monitorizarse regularmente su función renal.

La dosis de Galvus® Met en pacientes de edad avanzada deberá ser ajustada basada en la función renal (Ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS").

Modo de administración

Para uso oral.

Galvus® Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.



Si una dosis de Galvus® Met se omite, la misma debe ser administrada tan pronto como el paciente lo recuerde. No se debe administrar una dosis doble el mismo día.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes
- Fallo o insuficiencia renal grave, (Filtración glomerular < 30 mL/min). (Ver: "Posología y Modo de Administración" "Advertencias y Precauciones").
- Acidosis metabólica: Galvus® Met está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo la acidosis láctica o cetoacidosis diabética, con o sin coma. La Cetoacidosis diabética deberá ser tratada con insulina.
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como:
 - Deshidratación,
 - Infección grave,
 - Shock,
 - Administración intravascular de medios de contraste yodados
- Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, como:
 - Insuficiencia cardíaca congestiva requiriendo tratamiento farmacológico o insuficiencia respiratoria. (Ver: "Advertencias y Precauciones").
 - Infarto de miocardio reciente,
 - Shock.
- Insuficiencia hepática (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" - "ADVERTENCIAS" y "REACCIONES ADVERSAS").
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Lactancia (ver "Lactancia")

ADVERTENCIAS

Galvus® Met no es un sustituto de la insulina en los pacientes que necesitan insulina. No debe utilizarse Galvus® Met en los pacientes con diabetes de tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Vildagliptin

Insuficiencia hepática

Galvus® Met no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática ni a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT ó AST > 2,5 veces el límite superior normal.



Monitoreo de las Enzimas Hepáticas

En raros casos se han reportado disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes generalmente estuvieron asintomáticos sin secuelas en el examen clínico y las pruebas de laboratorio de función hepática retornaron a nivel normal luego de la suspensión del tratamiento. En la práctica clínica habitual, se recomienda efectuar pruebas de la función hepática antes de instaurar el tratamiento con Galvus® Met para determinar los valores basales del paciente y repetirlos periódicamente cada 3 meses en el primer año y posteriormente en forma periódica. Los pacientes que presenten cifras elevadas de transaminasas deben ser objeto de una segunda prueba de función hepática para confirmar el resultado, así como de un seguimiento posterior con pruebas frecuentes de función hepática hasta que las cifras se normalicen. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Galvus® Met si la elevación de AST o ALT es igual o superior a 3 veces el límite superior de lo normal en forma persistente.

Los pacientes que desarrollan ictericia u otros signos de disfunción hepática deben discontinuar el tratamiento y ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Luego de la suspensión del tratamiento y normalización de las pruebas de función hepática no se debe reinstaurar el tratamiento con Galvus® Met.

Galvus® Met no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico de vildagliptin efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases funcionales NYHA I-III reveló que el tratamiento con vildagliptin no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva preexistente en comparación con placebo. La experiencia clínica en pacientes de clase funcional NYHA III tratados con vildagliptin sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes (ver "Estudios clínicos").

No hay experiencia del uso de vildagliptin en estudios clínicos en pacientes con clase funcional NYHA IV y por lo tanto su uso no se recomienda en estos pacientes.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus® Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensivos, diuréticos o AINE) deben administrarse con precaución en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus® Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la

insuficiencia hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver: "Contraindicaciones e Interacciones").

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de medicamentos con metformina (como Galvus® Met) y acudir inmediatamente al médico. Los resultados diagnósticos de laboratorio consisten en un descenso del pH sanguíneo (<7,35), incremento en las concentraciones plasmáticas de lactato (5 mmol/l) y en un aumento del desequilibrio aniónico (*anion gap*) y del cociente lactato/piruvato. Ante una presunta acidosis metabólica debe interrumpirse el tratamiento con el medicamento que contienen metformina (como Galvus® Met) y hospitalizar de inmediato al paciente (ver "SOBREDOSIS").

Monitoreo de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con medicamentos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (Ver: "Posología y Administración"). Los medicamentos que contienen metformina (como Galvus® Met) están contraindicados en pacientes con una filtración glomerular <30 mL/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal (Ver: "Contraindicaciones").

Clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de medicamentos que contienen metformina (como Galvus® Met) debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN" y "CONTRAINDICACIONES").

Interacciones

Medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de clorhidrato de metformina

Se ha de tener precaución a la hora de administrar concomitantemente medicamentos que pueden afectar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir en la disposición de clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que son eliminados por secreción tubular renal (ver "Interacciones").



Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica.

La administración de medicamentos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta 48 horas posteriores a él, y no se reanudará hasta haber reevaluado la función renal y comprobado que es normal. (Ver: "Posología y Modo de administración" e "Interacciones").

Consumo de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol durante el tratamiento con medicamentos que contienen metformina (Galvus® Met).

La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Concentraciones de vitamina B12

La metformina se ha asociado a un descenso de las concentraciones séricas de vitamina B12 sin manifestaciones clínicas en aproximadamente el 7% de los pacientes. Este descenso se asocia muy raramente a anemia y se ha constatado que es rápidamente reversible al suspender la administración de clorhidrato de metformina, administrar suplementos de vitamina B12 o adoptar ambas medidas. En los pacientes en tratamiento con medicamentos que contienen metformina (como Galvus® Met) se recomienda vigilar los parámetros hematológicos como mínimo una vez al año, e investigar y tratar cualquier aparente anomalía. Algunas personas (por ejemplo, aquellas con un aporte o una absorción de vitamina B12 o de calcio insuficientes) parecen predispuestas a tener concentraciones de vitamina B12 inferiores a las normales. En estos pacientes puede ser útil determinar sistemáticamente las concentraciones séricas de vitamina B12 como mínimo cada dos o tres años.

Estados hipóxicos

El colapso cardiovascular (*shock*), la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y pueden causar también azoemia prerrenal. Si se produce alguno de ellos en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que contienen metformina (como Galvus® Met), debe suspenderse la administración del medicamento sin demora.

Intervenciones quirúrgicas

La administración de medicamentos que contienen metformina (como Galvus® Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una



restricción del consumo de alimentos y líquidos) y deberá reanudarse no antes de pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es normal.

Disfunción hepática

Dado que algunos casos de acidosis láctica, uno de los riesgos ligado a clorhidrato de metformina, se han asociado a alteraciones de la función hepática; por consiguiente, de modo general se debe evitar el tratamiento con medicamentos que contienen metformina (como Galvus® Met) en pacientes con signos clínicos o resultados de laboratorio que evidencien hepatopatía.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Galvus® Met presenta anomalías de laboratorio o un trastorno clínico (especialmente manifestaciones vagas o poco definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis, acidosis láctica o ambas. En caso de acidosis, ya sea de uno u otro tipo, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Galvus® Met y aplicar las medidas pertinentes.

Hipoglucemia

No suele sobrevenir hipoglucemia en los pacientes en monoterapia con Galvus® Met, pero puede ocurrir cuando el aporte calórico es insuficiente, el ejercicio físico enérgico no se compensa con un aporte suplementario de calorías, o se consume etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o malnutridos, y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica, son propensos a padecer efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada y en las personas que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con un régimen antidiabético queda expuesto a factores estresantes como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede darse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En estos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus® Met y administrar transitoriamente insulina. Una vez resuelto el episodio agudo, se puede reanudar el tratamiento con Galvus® Met.

PRECAUCIONES

Interacciones

Galvus® Met

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al administrar vildagliptin (100 mg una vez al día) con clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de los componentes de Galvus® Met se han estudiado de forma exhaustiva y la coadministración de ambos

principios activos en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha dado lugar a interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada uno de los principios activos (vildagliptin y metformina).

Vildagliptin

Vildagliptin tiene un bajo potencial de interacción farmacológica. Dado que no es sustrato de las enzimas del citocromo P (CYP) 450, ni tampoco inhibe ni induce dichas enzimas, no es probable que interaccione con medicamentos coadministrados que sean sustratos, inhibidores o inductores de tales enzimas.

Además, vildagliptin no afecta la depuración de los medicamentos coadministrados metabolizados por las enzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con fármacos que es frecuente coprescribir a los pacientes con diabetes de tipo 2, o con fármacos que tienen un estrecho margen terapéutico. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas entre la vildagliptin y otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) o con amlodipina, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen las siguientes interacciones farmacológicas con metformina:

Furosemida. Furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC sanguíneo de metformina sin modificar la depuración renal de ésta. Metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC sanguíneo de furosemida sin modificar la depuración renal de ésta.

Nifedipina. Nifedipina incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de metformina, y también la excreción de ésta en orina. Metformina tiene efectos mínimos sobre nifedipina.

Glibenclamida. Glibenclamida no modifica los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de metformina. Se han observado descensos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC sanguíneo de glibenclamida, pero eran muy variables. Por consiguiente, no está claro el significado clínico de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contienen metformina (como Galvus® Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es normal (Ver: "Posología y Modo de Administración" y "Advertencias y Precauciones").

Fármacos catiónicos. Los fármacos catiónicos (p. ej.: amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima o

3615



vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con metformina al competir por los sistemas de transporte comunes en los túbulos renales. Así, se ha observado que la concentración plasmática de metformina y su ABC aumentan un 60% y un 40%, respectivamente, con cimetidina. Metformina no afecta a la farmacocinética de cimetidina. Pese a que tales interacciones no dejan de ser teóricas (salvo con cimetidina), se recomienda la cuidadosa supervisión de los pacientes y de las dosis de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus® Met) y de tales medicamentos.

Otros. Algunos fármacos pueden afectar negativamente a la función renal, con el consiguiente aumento del riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con metformina (como Galvus® Met). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoides, las fenotiazidas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio e isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente el control de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento, y ajustar la dosis de metformina cuando se administre o se suspenda la administración de cualquiera de estos fármacos en los pacientes.

La intoxicación alcohólica aguda aumenta el riesgo de acidosis láctica (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol (Ver "ADVERTENCIAS").

Mujeres y hombres en edad fértil, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de los Riesgos

No existen datos suficientes sobre la utilización de Galvus® Met en mujeres embarazadas.

Se han llevado a cabo estudios de desarrollo embrio-fetal (teratogenia) en ratas y conejos con la combinación de Vildagliptin y Clorhidrato de Metformina en una relación 1:10 y no se encontró evidencia de teratogenicidad en ambas especies.

Galvus® Met no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre sobrepase los potenciales riesgos para el feto. Los estudios en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos.

Lactancia

Resumen de los Riesgos

- 24 -

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

3615



No se han llevado a cabo estudios con la combinación de los componentes de Galvus® Met. Metformina se excreta en la leche humana. Se desconoce si Vildagliptin se excreta o no en la leche humana.

Galvus® Met no debe administrarse durante la lactancia.

Mujeres y hombres en edad fértil

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Galvus® Met en la fertilidad humana.

Se han llevado a cabo estudios de fertilidad con vildagliptin en ratas con exposiciones equivalentes a 200 veces la dosis en humanos y no han revelado evidencia de trastornos en la fertilidad o desarrollo embrionario temprano debido a vildagliptin. La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada luego de la administración de dosis de metformina de hasta 600 mg / kg / día, la cual es aproximadamente tres veces la dosis máxima recomendada en humanos tomando como base de comparación la superficie de área corporal.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Galvus® Met

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptin y metformina como asociación en dosis libres o fijas.

Se han notificado casos raros de angioedema con vildagliptin con una incidencia similar a los controles. Se notificó una mayor proporción de casos cuando vildagliptin se administró en combinación con un IECA. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve y se resolvieron durante el tratamiento con vildagliptin.

Con vildagliptin, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y la función hepática volvió a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. En estudios clínicos controlados en monoterapia y combinación o *add-on* de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad de ALT o AST (a efectos de clasificación, presentes al menos en 2 determinaciones consecutivas o en la visita final durante el tratamiento) fue de 0,2%; 0,3% y 0,2% con 50 mg de vildagliptin una vez al día, 50 mg de vildagliptin dos veces al día y todos los comparadores, respectivamente. Estas elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no progresaron ni se asociaron a colestasis o ictericia.

En los estudios clínicos realizados con asociación de vildagliptin y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptin una vez al día más metformina, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptin dos veces al día más metformina o bien placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos poco frecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin asociada a metformina (0,9%), en los pacientes tratados dos veces al día con 50 mg de

vildagliptin asociada a metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo con metformina (0,4%). No se comunicaron acontecimientos hipoglucémicos graves en los grupos tratados con vildagliptin.

Vildagliptin no tiene ningún efecto en el peso cuando se asocia con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa clínico de monoterapia con vildagliptin ($n= 2264$), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con placebo ($n= 347$) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con clorhidrato de metformina ($n= 252$).

Por lo general, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con asociación de vildagliptin y clorhidrato de metformina, y en el 18,1% de los pacientes tratados sólo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de reacciones adversas de estudios clínicos

A continuación se indican las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron vildagliptin, ya sea asociada a metformina o sola, en los estudios doble ciego, para cada indicación, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): *Muy Frecuentes* ($\geq 1/10$); *Frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *Poco Frecuentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); *Raras* ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); *Muy Raras* ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin, una ($n=233$) o dos veces al día ($n=183$), añadida a un tratamiento con metformina, en comparación con placebo más metformina, en estudios doble ciego.

| Trastornos del sistema nervioso | |
|---------------------------------|----------------------------|
| Frecuente | Temblores, mareos, cefalea |

Los ensayos clínicos a largo plazo de hasta 2 años no mostraron ningún indicio adicional de seguridad o riesgos imprevistos cuando vildagliptin fue combinado con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos cuando vildagliptin se administró como tratamiento inicial asociada a metformina.

Asociación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptin dos veces al día asociada a insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de vildagliptin y no se registraron retiradas en el grupo de placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de vildagliptin y 16,4% en el de placebo). Dos pacientes del grupo de vildagliptin y 6 del grupo de placebo refirieron episodios de hipoglucemia grave.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0,6 Kg en el grupo de la vildagliptin y ninguna variación de peso en el grupo de placebo).

Tabla 3 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin dos veces al día asociado a insulina (con o sin metformina, n=371)

| | |
|--|--|
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuente | Cefalea |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuente | Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico |
| Poco frecuente | Diarrea, flatulencia |
| Trastornos generales y en el lugar de la administración | |
| Frecuente | Escalofríos |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Frecuente | Disminución de la glucemia |

Asociación con una sulfonilurea

No se notificaron discontinuaciones en el tratamiento por reacciones adversas en el grupo de vildagliptin + metformina + glicemipirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo de placebo + metformina + glicemipirida.

En ambos grupos terapéuticos la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de vildagliptin + metformina + glicemipirida y un 1,9% de casos en el grupo de placebo + metformina + glicemipirida). En el grupo de vildagliptin se registró un episodio grave de hipoglucemia.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0,6 Kg en el grupo de la vildagliptin y de -0,1 Kg en el grupo placebo)

Tabla 4 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin dos veces al día asociado a metformina y una sulfonilurea (n=157)



| | |
|---|-------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuente | Mareos, temblores |
| Trastornos generales y en el lugar de la administración | |
| Frecuente | Astenia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Frecuente | Hipoglucemia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuente | Hiperhidrosis |

Vildagliptin

En la tabla 5 se enumeran las reacciones adversas a vildagliptina registradas durante los estudios de monoterapia doble ciego.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin, una ($n=409$) o dos veces al día ($n=1373$), en monoterapia, en estudios doble ciego.

| | |
|---|------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | |
| <i>Frecuente</i> | Mareos |
| <i>Poco frecuente</i> | Cefalea |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Poco frecuente</i> | Estreñimiento |
| Trastornos generales y en el lugar de la administración | |
| <i>Poco frecuente</i> | Edema periférico |

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con vildagliptin tuvo una mayor frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró asociado con metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de discontinuaciones debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios monoterápicos se comunicaron casos poco frecuentes de hipoglucemia, en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptin dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron ya sea el fármaco de comparación o bien placebo, sin que se registraran acontecimientos graves ni importantes. Vildagliptin no afecta al peso cuando se administra en monoterapia.



Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos con vildagliptin en monoterapia.

Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura - Experiencia post-marketing (Frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han derivado de la experiencia post-comercialización con Galvus® Met mediante informes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo tanto se la clasifica como desconocida.

- Hepatitis, que revertía al retirar el tratamiento (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").
- Urticaria, ampollas y lesiones cutáneas exfoliativas, incluyendo penfigoide ampoloso.
- Pancreatitis
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

Las reacciones adversas conocidas a metformina se resumen en la tabla 6.

Tabla 6 Reacciones adversas conocidas a metformina

| | |
|--|--|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| <i>Muy Frecuente</i> | Disminución del apetito |
| <i>Muy rara</i> | Acidosis láctica |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| <i>Frecuente</i> | Disgeusia |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Muy frecuente</i> | Flatulencias, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal |
| Trastornos hepatobiliares | |
| <i>Muy rara</i> | Hepatitis** |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Muy rara</i> | Reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria |
| Investigaciones | |
| <i>Muy rara</i> | Disminución de la absorción de la vitamina B12*, Resultados anormales de las pruebas de la función hepática. |



*En muy raras ocasiones se ha observado un descenso de la absorción de vitamina B₁₂ y de su concentración sérica en pacientes tratados durante largo tiempo con metformina, y generalmente carecía de trascendencia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha etiología en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de la función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente.

Información para profesionales médicos

El producto Galvus® Met cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas

Vildagliptin

Se administró vildagliptin en dosis de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg una vez al día a individuos sanos (entre 7 y 14 individuos por grupo de tratamiento) durante 10 días consecutivos. Las dosis de hasta 200 mg fueron adecuadamente toleradas. Con 400 mg se dieron tres casos de mialgias y casos individuales de parestesias leves y transitorias, fiebre, edema y aumento transitorio de las concentraciones de lipasa (el doble del límite superior de la normalidad). Con 600 mg, un individuo presentó edema en manos y pies y un aumento excesivo de la concentración de creatinina (CK), acompañado de elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva y mioglobina. Otros tres individuos de este grupo de dosis presentaron edema en ambos pies, acompañado de parestesias en dos casos. Todos los síntomas y anomalías de laboratorio se resolvieron tras suspender la administración del medicamento del estudio.

Vildagliptin no es dializable, aunque el principal metabolito de la hidrólisis (LAY151) puede eliminarse por hemodiálisis.

Clorhidrato de metformina

Se han dado casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, como puede ser la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se notificó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con clorhidrato de metformina. Se ha notificado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de clorhidrato de metformina. Clorhidrato de metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 mL/min. en buenas condiciones hemodinámicas. Por consiguiente, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar el medicamento acumulado de los pacientes en los que se sospeche una sobredosis de clorhidrato de metformina.

3615



En caso de sobredosis, debe instaurarse el pertinente tratamiento de apoyo de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

Galvus® Met 50/500 mg, 50/850 mg y 50/1000 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud –Certificado N° 54.507

®Marca Registrada

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG- Stein, Suiza

Novartis Pharma Produktions GmbH – Wehr, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 28/11/2016

Tracking number: 2016-PSB/GLC-0844-s

- 31 -

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado