"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 1 5 5 0

BUENOS AIRES, 1 6 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019526-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (corresponde al Artículo 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

DISPOSICIÓN Nº 1 5 5 0

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 1550

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial JALRA y nombre/s genérico/s VILDAGLIPTIN, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por NOVARTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

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

DISPOSICIÓN Nº 1550

SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019526-11-1

DISPOSICIÓN Nº: **1550**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

1550

Nombre comercial: JALRA.

Nombre/s genérico/s: VILDAGLIPTIN.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, CH 4332, STEIN, SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RAMALLO 1851, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

01

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): SUIZA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

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

1550

Nombre Comercial: JALRA.

Clasificación ATC: A10BH02.

Indicación/es autorizada/s: VILDAGLIPTIN ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2): COMO TRATAMIENTO DUAL POR VIA ORAL EN COMBINACION CON: - METFORMINA EN PACIENTES CON UN CONTROL INSUFICIENTE DE LA GLUCEMIA A PESAR DE RECIBIR LA DOSIS MAXIMA TOLERADA DE METFORMINA EN MONOTERAPIA; - UNA SULFONILUREA EN PACIENTES CON UN CONTROL INSUFICIENTE DE LA GLUCEMIA A PESAR DE RECIBIR LA DOSIS MAXIMA DE TOLERADA DE UNA SULFONILUREA Y PARA LOS QUE LA METFORMINA NO ES ADECUADA DEBIDO A CONTRAINDICACIONES O INTOLERANCIA; - UNA TIAZOLIDINDIONA EN PACIENTES CON UN CONTROL INSUFICIENTE DE LA GLUCEMIA Y PARA LOS QUE ES ADECUADO EL USO DE UNA TIAZOLIDINDIONA.

Concentración/es: 50 mg DE VILDAGLIPTIN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VILDAGLIPTIN 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 95.68 mg, LACTOSA ANHIDRA 47.82 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 4 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PA/AL/PVC (ALU + ALU)

Presentación: ENVASES CON 4, 7, 28 Y 56 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 4, 7, 28 Y 56 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, CH 4332, STEIN, SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RAMALLO 1851, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): SUIZA.

DISPOSICIÓN Nº: 1550

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1550

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019526-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1550, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por NOVARTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: JALRA.

Nombre/s genérico/s: VILDAGLIPTIN.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, CH 4332, STEIN, SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RAMALLO 1851, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): SUIZA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: JALRA.

Clasificación ATC: A10BH02.

Indicación/es autorizada/s: VILDAGLIPTIN ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2): COMO TRATAMIENTO DUAL POR VIA ORAL EN COMBINACION CON: - METFORMINA EN PACIENTES CON UN CONTROL INSUFICIENTE DE LA GLUCEMIA A PESAR DE RECIBIR LA DOSIS MAXIMA TOLERADA DE METFORMINA EN MONOTERAPIA; - UNA SULFONILUREA EN PACIENTES CON UN CONTROL INSUFICIENTE DE LA GLUCEMIA A PESAR DE RECIBIR LA DOSIS MAXIMA DE TOLERADA DE UNA SULFONILUREA Y PARA LOS QUE LA METFORMINA NO ES ADECUADA DEBIDO A CONTRAINDICACIONES O INTOLERANCIA; - UNA TIAZOLIDINDIONA EN PACIENTES CON UN CONTROL INSUFICIENTE DE LA GLUCEMIA Y PARA LOS QUE ES ADECUADO EL USO DE UNA TIAZOLIDINDIONA.

Concentración/es: 50 mg DE VILDAGLIPTIN.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VILDAGLIPTIN 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 95.68 mg, LACTOSA ANHIDRA 47.82 mg, GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 4 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PA/AL/PVC (ALU + ALU)

Presentación: ENVASES CON 4, 7, 28 Y 56 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 4, 7, 28 Y 56 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, CH 4332, STEIN, SUIZA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RAMALLO 1851, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

País de origen, procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): SUIZA.

Se extiende a NOVARTIS ARGENTINA S.A. el Certificado Nº 56649, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16 MAR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1550

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1550

FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA
JALRA®
VILDAGLIPTIN
Comprimidos
Venta Bajo Receta
Industria Suiza

Posología: Según prescripción médica.

Fórmula
Cada comprimido contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Excipientes: Lactosa anhidra, 47,82 mg; celulosa microcristalina, 95,68 mg; glicolato sódico de almidón, 4,00 mg estearato de magnesio, 2,50 mg.....c.s.

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro.
®Marca Registrada

Conteniendo: 28 comprimidos.

Lote Nro. Fecha de vencimiento

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 4, 7 y 56 comprimidos sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

Novartis Argentina S.A.

FOLIO 51 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

JALRA®
VILDAGLIPTIN
Comprimidos
Venta bajo receta — Industria Suiza

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Excipientes:
Lactosa anhidra, 47,82 mg; celulosa microcristalina, 95,68 mg; glicolato sódico de almidón, 4,00 mg estearato de magnesio, 2,50 mg.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiante oral. Código ATC A10B H02

INDICACIONES

Vildagliptin está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2):

Como tratamiento dual por vía oral en combinación con:

- metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia;
- una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia;
- una tiazolidindiona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES:

Farmacodinamia

Vildagliptin, un miembro de la clase de los potenciadores de los islotes, es un inhibidor potente y selectivo de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP 4) que mejora el control de la glucemia.

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 periodo de 24 horas. Dicha inhibición de DPP 4 aumentó las concentraciones endógenas, posprandiales y en ayunas, de las hormonas incretinas GLP 1 (péptido 1 glucagonoide) y GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa).

Vildagliptin mejora la sensibilidad a la glucosa de las células beta incrementando los niveles endógenos de las hormonas incretinas y por tanto favoreciendo la secreción de insulina dependiente de glucosa. El grado de mejora de la función de dichas células depende del grado inicial de deficiencia; en los individuos que no padecen de

[redacted]

diabetes (normoglucémicos), vildagliptin no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.

El tratamiento con dosis de vildagliptin de 50-100 mg al día en pacientes con diabetes tipo 2 mejoró de forma significativa los marcadores de la función de las células beta, incluyendo el HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment-β)*, el cociente proinsulina/insulina y las medidas de sensibilidad de las células beta en el test de tolerancia a la comida con muestreo múltiple. En individuos no diabéticos (glucemia normal), Vildagliptin no estimula la secreción de insulina ni reduce los niveles de glucosa.

Mediante el aumento de los niveles de GLP-1, vildagliptin también potencia la sensibilidad de las células alfa a la glucosa, adecuando mejor la secreción de glucagon en función de la glucosa.

A su vez, la reducción del glucagon inadecuado durante las comidas atenúa la resistencia a la insulina.

El incremento del cociente insulina/glucagon, que tiene lugar durante la hiperglucemia debido al aumento de la concentración de las hormonas incretinas, hace que se reduzca la producción de glucosa hepática posprandial y en ayunas, lo cual conduce a la disminución de la glucemia.

Durante el tratamiento con vildagliptin no se observa el conocido efecto, que producen las concentraciones elevadas de GLP 1, consistente en demorar el vaciado gástrico. Por otro lado, se ha observado una disminución de la lipidemia posprandial, aunque sin relación alguna con el efecto mejorador, que vildagliptin ejerce, sobre la función de los islotes a través de la incretina.

Mas de 15000 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en estudios clínicos controlados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo de hasta más de 2 años de duración. En estos estudios, vildagliptin se administró a más de 9000 pacientes a dosis diarias de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día. Mas de 5000 hombres y mas de 4000 mujeres recibieron 50 mg una vez al día o 100 mg diarios de vildagliptin. Mas de 1900 pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin una vez al día o 100 mg al día eran ≥65 años de edad. En estos estudios, vildagliptin se administró en monoterapia a pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo o como tratamiento de combinación a pacientes no controlados adecuadamente con otros medicamentos antidiabéticos.

Globalmente, vildagliptin mejoró el control de la glucemia cuando se administró como monoterapia o en combinación con metformina, o con una sulfonilurea o con una tiazolidindiona, como indican las reducciones clínicamente relevantes de HbA_{1c} desde el nivel basal hasta la valoración final del estudio (ver Tabla 1).

En los estudios clínicos la magnitud de las reducciones de la HbA_{1c} con vildagliptin fue mayor en pacientes que tenían valores basales superiores de la HbA_{1c}.

En un estudio controlado, doble ciego, de 52 semanas, vildagliptin (50 mg 2 veces al día) redujo el valor basal de la HbA_{1c} en un -1% en comparación con un -1,6% para metformina (dosis titulada hasta 2 g/día), pero no se pudo demostrar significancia estadística para la no-inferioridad. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales notificadas por los pacientes tratados con vildagliptin fue significativamente menor que en los tratados con metformina.

Novartis Argentina S.A.

[redacted]

FOLIO 53 MESA DE ENTRADAS

En un estudio controlado, doble ciego, de 24 semanas, vildagliptin (50 mg 2 veces al día) se comparó con rosiglitazona (8 mg una vez al día). La reducción media de HbA_{1c} desde un valor basal medio del 8,7% fue del -1,20% con vildagliptin y del -1,48% con rosiglitazona. Los pacientes que recibieron rosiglitazona experimentaron un aumento medio en su peso corporal (+1,6 Kg), mientras que los que recibieron vildagliptin no experimentaron aumento de peso alguno (-0,3 Kg). La incidencia de edema periférico fue menor en el grupo con vildagliptin que en el grupo con rosiglitazona (2,1% frente a 4,1% respectivamente).

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} y las diferencias de peso se mantuvieron.

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 + meformina. 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 a largo plazo de 2 años, (LAF 2310), vildagliptin (50 mg dos veces al día) fue comparado con glicazida (hasta 320 mg/día). Después de 2 años, la reducción de HbA_{1c} media fue del -0,5% para vildaglitin y del 0,6% para la glicazida. A similar control glucémico, vildagliptin produjo menor ganancia de peso (0,75 Kg) y menores eventos hipoglucémicos (0,7%) que glicazida (1,6 Kg y 1,7%, respectivamente).

En un ensayo con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración, la vildagliptina (50 mg una vez al día) redujo en un -0,74% la HbA1c inicial media igual a 7,9% en los pacientes con disfunción renal moderada y en un -0,88% la HbA1c inicial media igual a 7,7% en los pacientes con disfunción renal grave. La vildagliptina redujo significativamente la HbA1c en comparación con el placebo (las reducciones de los pacientes del grupo del placebo con disfunción renal moderada o grave fueron de -0,21% o de -0,32%, respectivamente, con respecto a los valores iniciales medios).

Tabla 1 Resultados principales de eficacia con vildagliptin en estudios de monoterapia controlados con placebo y en estudios de tratamiento de combinación o *add-on* (eficacia primaria en población ITT)

[redacted]

Estudios de monoterapia controlados con placebo	Valor basal medio de la HbA_{1c} (%)	Cambio medio respecto al valor basal de HbA_{1c} (%) en la semana 24	Cambio medio de HbA_{1c} corregido respecto a placebo (%) en la semana 24 (IC 95%)
Estudio 2301: Vildagliptin 50 mg dos veces al día (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2384: Vildagliptin 50 mg dos veces al día (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)

*p<0,05 frente a placebo

Estudios de vildagliptin en tratamiento de combinación o *add-on*

Vildagliptin 50 mg 2 veces al día + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Vildagliptin 50 mg al día + glimepirida (N=132)	8,5	-0,6	-0.6* (-0.9, -0.4)
Vildagliptin 50 mg 2 veces al día + pioglitazona (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)

*p<0,05 frente a placebo + comparador activo

Propiedades Farmacocinéticas

Linealidad

Vildagliptin se absorbe rápidamente, con una biodisponibilidad oral absoluta del 85%. Las concentraciones plasmáticas máximas de vildagliptin y el área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo (AUC) aumentan de forma prácticamente proporcional a las dosis en el intervalo terapéutico.

Absorción

Tras la administración oral en ayunas, vildagliptin se absorbe rápidamente y se detectan concentraciones plasmáticas máximas a las 1,75 horas. La coadministración con alimentos reduce ligeramente la velocidad de absorción de vildagliptin, lo que se refleja en un descenso del 19% de las concentraciones máximas y una demora del pico de concentración plasmática hasta las 2,5 horas. Sin embargo, la magnitud del cambio no es clínicamente significativa, por ello Galra® puede administrarse con o sin comida. La biodisponibilidad absoluta es del 85%.
No se observa ningún cambio en el grado de absorción, y los alimentos no modifican la exposición en general (AUC).

[redacted]

FOLIO 55 MESA DE ENTRADAS

Distribución

Vildagliptin se une en bajo porcentaje a las proteínas plasmáticas (9,3%), y se distribuye por igual entre el plasma y los eritrocitos. El volumen medio de distribución de vildagliptin en estado estable tras la administración intravenosa (V_{ss}) es 71 litros, lo cual es un indicio de distribución extravascular.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptin en el ser humano; da cuenta del 69% de la dosis. El principal metabolito, LAY151, es farmacológicamente inactivo y 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. Por ello, no es probable que vildagliptin afecte al aclaramiento metabólico de medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados por las isoenzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5.
Estudios *in vitro* han demostrado que vildagliptin no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450. En consecuencia, no es previsible que el aclaramiento metabólico de vildagliptin se vea afectado por la administración concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores de las enzimas del CYP450.

Excreción y eliminación

Tras la administración oral de [^{14}C]-vildagliptin, aproximadamente el 85% de la dosis se elimina por vía renal y el 15% de la dosis se recupera en las heces. La eliminación renal de vildagliptin inalterada representa el 23% de la dosis que se administra por vía oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, la depuración plasmática total y la depuración renal de la 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 de unas 3 horas e independiente de la dosis.

Poblaciones especiales

Sexo

No se observaron diferencias en la farmacocinética de Jalra® entre varones y mujeres de diversas edades e índices de masa corporal (IMC). El sexo biológico no afecta la inhibición de DPP 4 con Jalra®.

Obesidad

El IMC no ejerce ningún impacto en los parámetros farmacocinéticos de Jalra®. El IMC no afecta la inhibición de DPP 4 con Jalra®.

Insuficiencia hepática

Se estudió el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Jalra® en individuos que padecían dicha insuficiencia en grado variable (leve, moderada y grave), tomando como base la escala Child-Pugh (puntuación de 6 para los casos leves hasta 12 para los casos graves), en comparación con individuos cuya función hepática era normal. Tras la administración de una sola dosis, la exposición a Jalra®

Dirección Técnica - M - 15 575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

(100 mg) disminuía un 20% y 8% en los individuos que padecían insuficiencia hepática leve o moderada, respectivamente, pero aumentaba un 22% en los afectados de insuficiencia grave. La máxima diferencia (aumento o disminución) de exposición a Jalra® fue ~30%, que no reviste interés clínico. No hubo correlación alguna entre la gravedad de la insuficiencia hepática y los cambios observados en la exposición a Jalra®.

Insuficiencia renal

En los individuos con insuficiencia renal leve, moderada o grave y pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis la exposición sistémica a vildagliptin era más elevada ($C_{máx}$ de 8% a 66%; AUC de 32% a 134%) que en aquellos cuya función renal era normal. No es necesario ajustar la dosis de Jalra® en los pacientes con insuficiencia renal leve. En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis, la dosis recomendada de Jalra® es 50 mg una vez al día (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Ancianos

En los individuos sanos de edad avanzada (≥70 años) la exposición general a Jalra® (100 mg una vez al día) fue un 32% más elevada (con un aumento del 18% en la concentración plasmática máxima) que en los individuos sanos más jóvenes (de entre 18 y 40 años de edad). Se considera que dichos cambios no revisten interés clínico. La edad no afectaba la inhibición de DDP4 con Jalra® en los grupos de edades estudiados.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupo étnico

No se tienen pruebas de que el grupo étnico afecte la farmacocinética de Jalra®.

Datos de toxicidad preclínica

Se observaron retrasos en la conducción intra-cardiaca del impulso eléctrico en perros; la dosis sin efecto fue de 15 mg/Kg (7 veces la exposición en humanos en base a la $C_{máx}$).

En ratas y ratones se observó una acumulación de macrófagos alveolares espumosos en los pulmones. La dosis sin efecto en ratas fue de 25 mg/Kg (5 veces la exposición en humanos en base al AUC) y en ratones de 750 mg/Kg (142 veces la exposición en humanos).

En perros se observaron síntomas gastrointestinales, en particular heces blandas, heces mucoides, diarrea y a dosis altas, sangre en heces. No se estableció un nivel sin efecto.

Vildagliptin no demostró ser mutagénica en los estudios convencionales *in vitro* e *in vivo* para genotoxicidad.

Estudios de fertilidad y de desarrollo embrionario inicial en ratas no mostraron evidencias de trastornos de la fertilidad, del desarrollo reproductivo o del desarrollo embrionario inicial debidos a vildagliptin. La toxicidad embriofetal se evaluó en ratas y conejos. En ratas se observó un aumento de la incidencia de costillas onduladas asociado a una reducción en los parámetros del peso corporal de la

madre; la dosis sin efecto fue de 75 mg/Kg (10 veces la exposición en humanos). En conejos, se detectaron disminuciones del peso fetal medio y cambios en el esqueleto indicativos de retrasos en el desarrollo solamente en casos de toxicidad materna grave; la dosis sin efecto fue de 50 mg/Kg (9 veces la exposición en humanos). En ratas se realizó un estudio de desarrollo pre y postnatal. Solamente se observaron hallazgos asociados a toxicidad maternal a dosis ≥150 mg/Kg que incluyeron una disminución transitoria del peso corporal y una reducción de la actividad motora en la generación F1.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenia de dos años de duración en ratas con dosis orales de hasta 900 mg/Kg (unas 200 veces mayor que la exposición humana lograda con la dosis máxima recomendada). No se observaron aumentos en la incidencia tumoral atribuibles a vildagliptin. Se llevó a cabo un estudio de carcinogenia de dos años de duración en ratones con dosis orales de hasta 1000 mg/Kg (hasta 240 veces mayor que la exposición humana lograda con la dosis máxima recomendada). Se observó un aumento de la incidencia de adenocarcinomas mamarios y de hemangiosarcomas con una dosis sin efectos de 500 mg/Kg (59 veces la exposición en humanos) y 100 mg/Kg (16 veces la exposición en humanos), respectivamente. El aumento en la incidencia de estos tumores en ratones se consideró que no representaba un riesgo importante en humanos dada la ausencia de genotoxicidad de vildagliptin y de su principal metabolito, la aparición de tumores en únicamente una especie y el elevado grado de exposición sistémica al que se observaron los tumores.

Vildagliptin no fue mutágena en diversos estudios de mutagenia, incluidos la prueba de Ames de retromutación bacteriana y un estudio de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. El estudio de micronúcleos de médula ósea en ratas y ratones que recibieron el fármaco por vía oral no puso de manifiesto ningún potencial clastógeno ni aneuploidógeno hasta los 2000 mg/Kg, que es una exposición unas 400 veces mayor que la exposición máxima humana. Una microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón en gel de agarosa (*comet assay*) tras la administración de la misma dosis *in vivo* también dio resultados negativos.

En un estudio de toxicología de 13 semanas de duración realizado en macacos se registraron lesiones cutáneas con dosis iguales o superiores a 5 mg/Kg/día. Dichas lesiones se localizaban sistemáticamente en las extremidades (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/Kg/día (aproximadamente equivalente a la exposición humana–AUC– que se alcanza con la dosis de 100 mg) solamente se observaron ampollas, que eran reversibles, pese al tratamiento continuo, y no se asociaban con anomalías anatomopatológicas. Con dosis de 20 mg/Kg/día o más (el triple de la exposición humana –AUC– lograda con la dosis de 100 mg) se apreciaron llagas en la cola, escaras, y exfoliación y descamación de la piel con alteraciones anatomopatológicas. Con 80 mg/Kg/día o más se observaron lesiones necróticas en la cola. Cabe destacar que vildagliptin presenta una mayor potencia farmacológica en los monos que en los seres humanos. En los monos tratados con 160 mg/Kg/día las lesiones cutáneas no revirtieron en un período de recuperación de cuatro semanas. No se han observado lesiones cutáneas en ninguna otra especie animal, ni en los seres humanos tratados con vildagliptin.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

[redacted]

La administración del tratamiento de la diabetes debe adaptarse a las necesidades del individuo.

Cuando se utiliza en combinación dual con metformina o una tiazolindiona, la dosis diaria recomendada de vildagliptin es de 100 mg, repartida en dos dosis de 50 mg administradas por la mañana y por la noche.

Cuando se utiliza en combinación dual con una sulfonilurea, la dosis recomendada de vildagliptin es de 50 mg una vez al día administrada por la mañana. Con este tratamiento de combinación, la administración de 100 mg de vildagliptin una vez al día no fue más efectiva que la administración de 50 mg de vildagliptin una vez al día.

No se recomiendan dosis superiores a 100 mg.

La seguridad y la eficacia de vildagliptin como tratamiento oral triple en combinación con metformina y una tiazolidindiona o con metformina y una sulfonilurea no han sido establecidas.

Jalra® puede administrarse con o sin alimentos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Jalra® no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática ni a pacientes que, antes de inciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT o AST >3 veces el límite superior normal (ver "ADVERTENCIAS" y "Propiedades Farmacocinéticas").

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Jalra® en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearence de creatinina ≥50 mL/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis la dosis recomendada de Jalra® es 50 mg una vez al día (ver "Poblaciones especiales" dentro del apartado "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes de edad avanzada

No es necesario reajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. La experiencia en pacientes de 75 años de edad y mayores es limitada y esta población debe tratarse con precaución (ver "Farmacodinamia" y "Farmacocinética").

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Jalra® en pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda la utilización de este medicamento en los pacientes pediátricos.

CONTRAINDICACIONES:

Jalra® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a vildagliptin o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS:

General

Jalra® no es un sustituto de la insulina en los pacientes que necesitan insulina. No se debe utilizar Jalra® en los pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Otros

Los comprimidos de Jalra® contienen lactosa. Los pacientes que padezcan trastornos hereditarios de intolerancia a la galactosa o la deficiencia de lactasa de los lapones o una deficiencia de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES:

Insuficiencia hepática

Jalra® no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática ni a pacientes que, antes de inciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT ó AST >3 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 exámen 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 Jalra® 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 la función hepática para confirmar el resultado, así como de un seguimiento posterior con pruebas frecuentes de la función hepática hasta que las cifras se normalicen. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Jalra® si la elevación de AST o ALT es igual o superior a tres veces el límite superior de lo normal (LSN) 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 Jalra®.

Insuficiencia cardiaca

La experiencia con vildagliptin es limitada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase funcional I-II de la *New York Heart Association* (NYHA) y, por ello, vildagliptin ha de utilizarse con precaución en estos pacientes. No hay experiencia del uso de vildagliptin en estudios clínicos en pacientes con clase funcional NYHA III-IV y, por ello, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Trastornos de la piel

En estudios toxicológicos no clínicos en monos, se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en extremidades (ver "Datos de toxicidad preclínica"). Aunque en los estudios clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones de la piel, se dispone de experiencia limitada en pacientes con complicaciones diabéticas de la piel. Por ello, como cuidados de rutina del paciente diabético, se recomienda la monitorización de los trastornos de la piel, tales como ampollas o úlceras.

Interacciones:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Grosa
Co-Directora Técnica - M.N. [illegible]
Dto. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Vildagliptin presenta 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 concomitantes que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Combinación con pioglitazona, metformina y gliburide

Los resultados de ensayos clínicos realizados con estos antidiabéticos orales no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes.

Digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9)

Los resultados de ensayos clínicos realizados en voluntarios sanos no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población que recibirá el tratamiento.

Combinación con amlodipina, ramipril, valsartán o simvastatina

Se han realizado ensayos clínicos de interacciones farmacológicas con amlodipina, ramipril, valsartán y simvastatina en sujetos sanos. En estos ensayos no se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante de vildagliptin.

Como ocurre con otros antidiabéticos orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptin puede verse reducido por determinados principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, productos para la tiroides y simpaticomiméticos.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de vildagliptin en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debido a la ausencia de datos en humanos, Jalra® no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si vildagliptin pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de vildagliptin en la leche materna. Jalra® no debe administrarse a madres que amamantan.

Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sientan mareos no deben conducir vehículos ni utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Se obtuvieron los datos de toxicidad de 3784 pacientes expuestos a una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin (administrados en una sola toma) o de 100 mg de vildagliptin (administrados en dos tomas de 50 mg o en una sola toma de 100 mg) en estudios controlados de por lo menos 12 semanas de duración; 2264 de esos pacientes recibieron vildagliptin en monotratamiento y 1520, vildagliptin asociada con otro agente; 2682 pacientes recibieron 100 mg diarios de vildagliptin (en dos tomas de 50 mg o en una sola toma de 100 mg) y 1102 pacientes, 50 mg diarios de vildagliptin.

[redacted]

La mayoría de las reacciones adversas observadas en esos estudios clínicos fueron de naturaleza leve y transitoria y no exigieron la interrupción del tratamiento. No se encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria.

En raros casos se han reportado disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos, sin secuelas a nivel clínico y las pruebas de función hepática retornaron a los valores normales luego de la suspensión del tratamiento.

En estudios en monoterapia y de tratamiento combinados, controlados de hasta 24 semanas de tratamiento de duración la incidencia de elevación de ALT y AST ≥3 veces el valor normal (determinadas en dos oportunidades consecutivas o hasta la última visita del período de tratamiento) fue 0,2%, 0,3% y 0,2% para vildagliptin 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y todos los comparadores respectivamente. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no progresaron y no estaban asociadas a colestasis ni ictericia.

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 inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de gravedad leve y se resolvieron durante el tratamiento con vildagliptin.

Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Jalra® en ensayos doble ciego en monoterapia y combinación o *add-on* se enumeran a continuación para cada indicación según la clasificación por órganos/sistemas y frecuencias absolutas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10000, <1/1000), muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Combinación con metformina

En los estudios clínicos controlados de la combinación de 100 mg diarios de vildagliptin + metformina, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos tratados con 100 mg diarios de vildagliptin + metformina o con placebo + metformina.

En los estudios clínicos la incidencia de hipoglucemia fue frecuente en pacientes que recibieron 100 mg diarios de vildagliptin una vez al día en combinación con metformina (1%) y poco frecuente en pacientes que recibieron placebo + metformina (0,4%). No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptin.

En los estudios clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal al añadir 100 mg diarios de vildagliptin a metformina (+0,2 Kg y -1,0 Kg para vildagliptin y placebo, respectivamente).

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente Jalra® 100 mg en combinación con metformina en estudios doble ciego (N=208)

[redacted]

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes	Temblor, cefalea, mareos.
Poco frecuentes	Fatiga

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes	Náuseas

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.

Combinación con una sulfonilurea

En los estudios clínicos controlados de la combinación de 50 mg diarios de vildagliptin + una sulfonilurea, la incidencia global de interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas fue del 0,6% en el grupo de tratamiento con 50 mg de vildagliptin + sulfonilurea frente al 0% en el grupo con placebo + sulfonilurea.

En los estudios clínicos, la incidencia de hipoglucemia al añadir 50 mg diarios de vildaglilptin a glimepirida fue del 1,2% frente al 0,6% para placebo + glimepirida. No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptin.

En los estudios clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal al añadir 50 mg diarios de vildagliptin a glimepirida (-0,1 Kg y -0,4 Kg para vildagliptin y placebo, respectivamente).

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente Jalra® 50 mg en combinación con una sulfonilurea en estudios doble ciego (N=170)

Infecciones e infestaciones

Muy raras	Nasofaringitis

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes	Temblor, cefalea, mareos.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes	Estreñimiento

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes	Astenia

Combinación con una tiazolidindiona

En los estudios clínicos controlados de la combinacion de 100 mg diarios de vildagliptin + una tiazolidindiona, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos de tratamiento con 100 mg diarios de vildagliptin + tiazolidindiona ni con placebo + tiazolidindiona.

En los estudios clínicos la incidencia de hipoglucemia fue poco frecuente en pacientes que recibieron vildagliptin + pioglitazona (0,6%), pero frecuente en pacientes que recibieron placebo + pioglitazona (1,9%). No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptin.

Novartis Argentina S.A.

FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS

En estudios con pioglitazona como tratamiento adicional, los aumentos en valor absoluto del peso corporal con placebo y Jalra® 100 mg diario fueron 1,4 y 2,7 Kg, respectivamente.

La incidencia de edema periférico al añadir una dosis de 100 mg de vildagliptin al día a un tratamiento base con pioglitazona a la dosis máxima (45 mg una vez al día) fue del 7,0% en comparación con el 2,5% para el tratamiento base con pioglitazona en monoterapia.

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente Jalra® 100 mg en combinación con una tiazolidindiona en estudios doble ciego (N=158)

Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes	Cefalea, astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento de peso
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Edema periférico

Además, en los estudios clínicos controlados de vildagliptin en monoterapia con dosis de 100 mg al día, las reacciones adversas notificadas con una frecuencia superior en pacientes tratados con vildagliptin que en pacientes que recibieron placebo son mareos, cefalea, edema periférico, estreñimiento, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y artralgia. En estos estudios, la incidencia global de interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas no fue superior en los pacientes tratados con vildagliptin con dosis de 100 mg al día (0,3%) que en los tratados con placebo (0,6%) o comparadores (0,5%) activos.

En los estudios clínicos controlados comparativos de vidalgliptin en monoterapia, la hipoglucemia fue poco frecuente, notificada en un 0,4% (7 de 1855) de los pacientes tratados con 100 mg de vildagliptin al día en comparación con un 0,2% (2 de 1082) de los pacientes tratados con un comparador activo o placebo, sin que se notificaran episodios graves o severos.

En los estudios clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal por la monoterapia con 100 mg diarios de vildagliptin (-0,3 Kg y -1,3 Kg para vildagliptin y placebo, respectivamente).

Experiencia post marketing

Durante la etapa post marketing se han sido reportadas las siguientes reacciones adversas adicionales:

- Casos esporádicos de hepatitis, que revertía al retirar el tratamiento (ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES").
- De frecuencia desconocida*: urticaria, pancreatitis.

*Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera "desconocida".

Novartis Argentina S.A.

SOBREDOSIFICACIÓN

La información sobre la sobredosis de vildagliptin es limitada.

Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis a partir de un estudio de tolerabilidad con dosis crecientes de Jalra® en voluntarios sanos durante 10 días. Con 400 mg se observaron tres casos de dolor muscular y casos individuales de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y un aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfokinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina. Otros tres sujetos experimentaron edema en los pies, con parestesia en dos casos. Tras interrumpir la administración del medicamento en estudio, todos los síntomas y los valores de laboratorio anormales se resolvieron sin necesidad de tratamiento.

Tratamiento

Jalra® no es dializable, pero el metabolito principal de la hidrólisis (LAY151) puede eliminarse por hemodiálisis. En caso de sobredosis, administrar tratamiento de soporte.

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.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 4, 7, 28 y 56comprimidos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

No conservar a temperatura superior a 30°C. - Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, CH 4332, Stein, Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC - Buenos Aires – Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Última revisión: CDS 29/04/2011 (sin NI)

Novartis Argentina S.A.
Apoderada