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

DISPOSICIÓN Nº 2753

BUENOS AIRES, 09 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021398-12-2 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 autorización para importar la nueva concentración de 500 mg/ 50 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la Especialidad Medicinal denominada: GLUCEMIX MET / VILDAGLIPTIN - METFORMINA, inscripta bajo el Certificado Nº 56.663.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que las nuevas concentraciones de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ALEMANIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nº 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 531 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de 500 mg/ 50 mg, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para

Especialidad Medicinal denominada: GLUCEMIX MET / VILDAGLIPTIN - METFORMINA, inscripta bajo el Certificado Nº 56.663.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 45 a 47 y prospectos de fojas 326 a 432, a desglosar fojas 45 y 326 a 361.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.663 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-021398-12-2

DISPOSICION Nº: 2753

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....2753....., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.663 las nuevas concentraciones, solicitadas por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., para la especialidad medicinal denominada GLUCEMIX MET, otorgada según Disposición Nº 1837/12, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-019527-11-5.-

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: GLUCEMIX MET

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clasificación ATC: A10BD08

Indicaciones: En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2): Glucemix Met esta 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 Metfomina o Vildagliptin en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptin y metformina en comprimidos individuales. Glucemix Met esta indiciado 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. Glucemix Met esta 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. Glucemix Met también esta 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.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

CADA COMPRIMIDO RECUBIERTO CONTIENE:

Concentración: 500 mg de METFORMINA CLORHIDRATO, 50 mg de VILDAGLIPTIN.-

Excipientes: Estearato de magnesio 6,5 mg, Talco 1,283 mg, Dióxido de titanio 2,36 mg, Hidroxipropilcelulosa 49,5 mg, Oxido de Hierro amarillo 0,21 mg, Polietilenglicol 4000 1,283 mg, Hipromelosa 12,858 mg, Oxido de Hierro rojo 0,006 mg.-

Envases/s primario: Blister Alu/Alu.-

Presentación: Envases por 7, 10, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: Envases por 7, 10, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.-

Período de vida Útil: 18 meses.-

Forma de Conservación: Proteger de la humedad, temperatura ambiente hasta 30°C.-

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta.-

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: SUIZA – ALEMANIA.-

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: NOVARTIS PHARMA STEIN AG; NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH.-

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SCHAFFHAUSERSTRASSE, CH-4332, STEIN, SUIZA; ÖFLINGERSTRASSE 44 – 79664, WEHR, ALEMANIA, respectivamente.-

Domicilio del establecimiento de control de calidad: FRAY JUSTO SARMIENTO N° 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.-

Proyecto de Rótulos de fojas 45 a 47 y prospectos de fojas 326 a 432, a desglosar fojas 45 y 326 a 361 los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 56.663.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a NOVARTIS ARGENTINA S.A.,Titular del Certificado de Autorización Nº

56.663, en la Ciudad de Buenos Aires, a los 09 MAY 2013 días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-021398-12-2

DISPOSICION Nº 2753

jsnc

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

2753

45

ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

GLUCEMIX® MET
VILDAGLIPTIN / METFORMINA
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta | Industria Suiza/Alemana

Fórmula
Cada comprimido recubierto de GLUCEMIX® MET 50/500 contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....500 mg
Excipientes: Hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.....c.s.

Posología
Según prescripción médica.

Conservar a menos de 30°C, en su envase original. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 56.663

Contenido
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, CH-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.

Comercializado y distribuido por:
Laboratorios Bagó S.A.,
Adm.: Bernardo de Irigoyen N° 248, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tel.: (011) 4344-2000/19

Lote N°: | Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 7, 10, 28, 56 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

2753
ORIGINAL

FOLIO 326

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

GLUCEMIX® MET
VILDAGLIPTIN / METFORMINA
Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta

Industria Suiza/Alemana

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de GLUCEMIX® MET 50/500 contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....500 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.....c.s.

Cada comprimido recubierto de GLUCEMIX® MET 50/850 contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....850 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo.....c.s.

Cada comprimido recubierto de GLUCEMIX® MET 50/1000 contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....1000 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo.....c.s.

ACCION TERAPEUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.
Código ATC: A10B D08

INDICACIONES
En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2):

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

Glucemix® 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.

Glucemix® 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.

Glucemix® 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.

Glucemix® 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

Acción Farmacológica

Glucemix® Met

Glucemix® 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.

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.

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

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

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 más clorhidrato de metformina (46% y 60%, respectivamente) que en el grupo que recibió clorhidrato de metformina más placebo (20%). Los pacientes tratados con la asociación de vildagliptin más 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 más 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 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 era 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 intergrupal: -1,1%), lo cual evidencia un efecto duradero sobre el control de la glucemia. En cambio, en el grupo del clorhidrato de metformina más 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} y las diferencias de peso se mantuvieron.

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

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 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 50/500 mg dos veces al día ó 50/1000 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 ≥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,

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

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

Vildagliptin, un miembro de la clase de los potenciadores de los islotes pancreáticos, 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 período de 24 horas. Dicha inhibición de DPP 4 aumentó las concentraciones endógenas, post-prandiales y en ayunas, de las hormonas incretinas GLP 1 (péptido 1 glucagonoide) y GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa).

Al aumentar las concentraciones endógenas de estas hormonas incretinas, vildagliptin potencia la sensibilidad de las células beta (β) a la glucosa, lo cual resulta en una mejor secreción de insulina glucosa-dependiente. El tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 con 50 ó 100 mg diarios mejoró significativamente los marcadores de la función de las células β. El grado de mejora de la función de dichas células depende del grado inicial de deficiencia; en los individuos no aquejados de diabetes (normoglucémicos), vildagliptin no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.Al aumentar las concentraciones endógenas de GLP 1, vildagliptin potencia la sensibilidad de las células alfa (α) a la glucosa, y da lugar a una secreción de glucagon más apropiada para 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 post-prandial y en ayunas, lo cual conduce a la disminución de la glucemia.

Durante el tratamiento con vildagliptin no se observa el conocido efecto de las concentraciones elevadas de GLP 1 consistente en demorar el vaciado gástrico. Por otro lado, se ha observado una disminución de la lipidemia post-prandial, aunque sin

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

relación alguna con el efecto de mejora que vildagliptin ejerce sobre la función de los islotes por mediación de la incretina.

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 nunca 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 conducido 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 = 128) en comparación con placebo (N = 126) en función de la eyección ventricular izquierda. Vildagliptin no se asoció con un cambio en la función del ventrículo izquierdo o con un empeoramiento de la falla cardíaca prexistente. Los eventos cardiovasculares adjudicados fueron equilibrados en general. Se reportó un número ligeramente mayor de eventos cardíacos en pacientes con insuficiencia cardiaca 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 $HbA1_c$ 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 25 estudios clínicos de fase III de hasta más de 2 años de duración. Involucró a 8956 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con vildagliptin y demostró que el tratamiento con vildagliptin no se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de valoración compuesto de eventos cardiovasculares adjudicados (síndrome coronario agudo, ataque isquémico transitorio -con pruebas de imagen de infarto-, accidente cerebrovascular o muerte cardio-cerebro vascular), 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 0.63 a 1.12)] respaldando la seguridad cardiovascular

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

de vildagliptin. En total, 99 de 8956 pacientes reportaron un evento en el grupo de vildagliptin frente a 91 de 6061 pacientes en el grupo de comparación.

Clorhidrato de metformina

Clorhidrato de metformina mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes con diabetes de tipo 2, lo que reduce tanto la glucosa plasmática basal como la post-prandial. Clorhidrato de metformina reduce la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. A diferencia de las sulfonilureas, clorhidrato de metformina no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2, ni en los sujetos normales (salvo en circunstancias especiales), y no causa hiperinsulinemia. Con clorhidrato de metformina, la secreción de insulina permanece inalterada, mientras que las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día pueden, de hecho, descender.

Clorhidrato de metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno-sintasa e incrementar la capacidad de transporte de transportadores de membrana específicos de glucosa (GLUT 1 y GLUT 4).

En los seres humanos, con independencia de su actuación en la glucemia, clorhidrato de metformina ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha quedado demostrado con la administración de dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados de duración intermedia o larga: clorhidrato de metformina reduce las concentraciones de colesterol total, C-LDL y triglicéridos.

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 cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo del 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 ($p = 0{,}01$).

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Glucemix® Met

En los estudios de bioequivalencia de Glucemix® 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 ($C_{máx}$) de vildagliptin y clorhidrato de metformina que componen los comprimidos recubiertos de Glucemix®Met eran bioequivalentes a los de los comprimidos de estos componentes por separado.

Los alimentos no afectan ni el grado de absorción, ni la tasa de absorción de vildagliptin de Glucemix® Met. La $C_{máx}$ y el ABC de clorhidrato de metformina de Glucemix® Met disminuían un 26% y un 7%, respectivamente, cuando se administraba éste con alimentos. La administración con alimentos también retrasa la absorción de clorhidrato de metformina, como quedó reflejado en la $T_{máx}$ (de 2,0 a 4,0 horas). Estas variaciones de la $C_{máx}$ 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 Glucemix® 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

Tras la administración oral de una dosis de metformina, la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) se alcanza después de unas 2,5 h ($t_{máx}$). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en ayunas es de un 50% a un 60%. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal. Con las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24-48 h y generalmente son inferiores a 1 μg/mL. En estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{máx}$) no excedieron de 4 μg/mL, incluso a las dosis máximas.

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

En los estudios en que se han administrado dosis orales únicas de clorhidrato de metformina en comprimidos de 500 mg a 1500 mg, y de 850 mg a 2550 mg, indican una ausencia de proporcionalidad con la dosis al aumentar la dosis, lo que se atribuye a una menor absorción y no a una alteración de la eliminación. Los alimentos reducen el grado de absorción y demoran ligeramente la absorción del clorhidrato de metformina, como demuestra el hecho de que la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) media descienda un 40%, el área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo (ABC) descienda un 25% y el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) se prolongue 35 minutos tras la administración de un único comprimido de 850 mg de clorhidrato de metformina con alimentos, comparado con la administración de un comprimido de idéntica dosis farmacéutica en ayunas. Se desconoce la trascendencia clínica de estos descensos.

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.

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) del 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. El 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 µg/mL. En los estudios clínicos controlados del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de este principio activo no superaron los 5 µg/mL, incluso a las dosis máximas.

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%

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

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.

Metformina

La metformina es excretada sin cambios en la orina. No se han detectado metabolitos en humanos.

Excreción y eliminación

Vildagliptin

Tras la administración oral de [^{14}C]-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 sujetos 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 sujetos normales 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 cerca de 6,5 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.

Poblaciones especiales

Sexo

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 sexo biológico no afecta la inhibición de la DPP 4 ejercida por vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

Los parámetros farmacocinéticos del clorhidrato de metformina no presentaron diferencias significativas entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes de

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

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 del 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 sujetos 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 sujetos con función hepática normal. La exposición a vildagliptin (100 mg) tras una sola dosis descendió en los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (un 20% y un 8%, respectivamente), mientras que en los aquejados de 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 el grado de insuficiencia hepática y las variaciones de exposición a la vildagliptin.

No se recomienda la administración de vildagliptin a pacientes con insuficiencia hepática, como pueden ser aquellos que presentan cifras de ALT o AST más de 3 veces mayores que el límite superior de la normalidad antes del tratamiento.

Clorhidrato de metformina

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

Insuficiencia renal

Vildagliptin

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%; ABC de 32% a 134%) que en los que tenían la función renal normal. La exposición al metabolito inactivo (LAY151) crecía a medida que aumentaba el grado de insuficiencia renal (ABC: entre 1,6 y 6,7 veces). Las variaciones de exposición a vildagliptin no se correlacionaban con el grado de insuficiencia renal, a diferencia de las variaciones de exposición al metabolito inactivo, que sí se correlacionaban. La insuficiencia renal no afecta la vida media de eliminación de vildagliptin. Tomando como base la evaluación de la seguridad, la tolerabilidad y la efectividad de vildagliptin en los pacientes de los estudios clínicos cuyas filtraciones glomerulares (TFG) eran inferiores a 60 mL/min, no es necesario

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

ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, y en los pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis la dosis recomendada de vildagliptin es de 50 mg una vez al día (ver ADVERTENCIAS).

Clorhidrato de metformina

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

Ancianos

Vildagliptin

En ancianos 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 sujetos 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 sujetos ancianos sanos indican que la depuración plasmática total del clorhidrato de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la $C_{máx}$ aumenta, en comparación con los sujetos jóvenes sanos. Estos datos indican que los cambios que experimenta la farmacocinética del clorhidrato de metformina con el envejecimiento se deben fundamentalmente a una alteración de la función renal.

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

Población pediátrica

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 del 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

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

hipoglucemiante era comparable en las personas de raza blanca (n = 249), negra (n = 51) y de origen hispánico (n = 24).

Datos de toxicidad preclínica

Se han realizado estudios en animales de hasta 13 semanas de duración con los principios activos que componen Glucemix® 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 la metformina individualmente.

Vildagliptin

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 ABC) y en ratones de 750 mg/Kg (142 veces la exposición en humanos).

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 recomendada máxima). 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 recomendada máxima). En los ratones hembra, se observó una mayor incidencia de tumores mamarios cuando la exposición a vildagliptin era unas 150 veces superior a la exposición humana máxima prevista, pero no cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima. Se apreció una mayor incidencia de hemangiosarcomas en los ratones macho sometidos a exposiciones entre 42 y 240 veces mayores que la exposición humana máxima a vildagliptin, así como en los ratones hembra sometidos a exposiciones unas 150 veces mayores que la exposición humana máxima. No se observaron aumentos significativos en 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 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 humana máxima. 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

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

lesiones se localizaban sistemáticamente en las extremidades (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/Kg/día (casi equivalente a la exposición humana – ABC – 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 – ABC – lograda con la dosis de 100 mg) se apreciaron llagas en la cola, escaras, y exfoliación y descamación de la piel con alteraciones anatomopatológicas correlativas. 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.

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.

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenia a largo plazo del 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 el clorhidrato de metformina ni en ratones macho ni en hembras. Asimismo, no se observó que el clorhidrato de metformina tuviera capacidad tumorígena en las ratas macho. Sí se constató, no obstante, una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en las ratas hembra tratadas con 900 mg/Kg/día.

En las pruebas *in vitro* siguientes no se observaron signos de que el 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* eran negativos.

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.

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

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

alimentos para reducir los efectos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina. No se recomiendan dosis superiores a 100 mg de vildagliptin.

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 Glucemix® Met 50/500 mg dos veces al día y luego 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 Glucemix® 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

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Glucemix® Met no debe utilizarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 mL/min. (ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS" y "Propiedades farmacocinéticas").

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

Insuficiencia hepática

Glucemix® Met no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) >3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver "ADVERTENCIAS" y "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes de edad avanzada (≥ 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 Glucemix® Met debe monitorizarse regularmente su función renal. Glucemix Met sólo debe administrarse a pacientes de edad avanzada con función renal conservada.

Población pediátrica (< 18 años)

Glucemix® Met no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes
- Cetoacidosis diabética o pre-coma diabético
- Fallo o insuficiencia renal, definida como un aclaramiento de creatinina <60 mL/min.
- 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 cardiaca o respiratoria,
  - -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

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

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

Vildagliptin

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), no deben ser tratados con Glucemix® Met.

Monitorización de las enzimas hepáticas

Con vildagliptin, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y los resultados de los controles de la función hepática volvieron a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Glucemix® Met para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con Glucemix® Met debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitorizados con una segunda evaluación de la función hepática para confirmar los hallazgos y se les debe realizar un seguimiento posterior con controles frecuentes de la función hepática hasta que los valores anormales vuelvan a la normalidad. En caso de que persistan aumentos de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de AST o ALT o aumentos mayores, se recomienda interrumpir el tratamiento con Glucemix® Met. Debe interrumpirse el tratamiento con Glucemix® Met en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática.

No se ha de reanudar el tratamiento con Glucemix® Met tras la retirada de éste y la normalización de los resultados analíticos de la función hepática.

No se recomienda la administración de Glucemix® Met a pacientes afectados de insuficiencia hepática.

Insuficiencia cardiaca

Vildagliptin no se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase funcional NYHA III a menos que los beneficios superen los riesgos potenciales: un estudio clínico de vildagliptin en pacientes con clase funcional NYHA I-III mostró que el tratamiento con vildagliptin no se asoció con un cambio en la función del ventrículo izquierdo o empeoramiento de la ya existente falla cardíaca frente a placebo. Las tasas de eventos adversos cardíacos reportados fueron ligeramente mayores en los pacientes con clase funcional NYHA III tratados con vildagliptin que con placebo, aunque un desequilibrio inicial en el riesgo cardiovascular a favor del grupo placebo y un pequeño número de pacientes en el subgrupo de la clase NYHA III impiden establecer conclusiones firmes (Ver "Propiedades Farmacodinámicas").

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.

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

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que puede producirse por acumulación de metformina. Los casos descriptos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con una marcada insuficiencia renal. El aclaramiento de lactato puede estar disminuido en pacientes con insuficiencia hepática. Se puede y se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo asociados, como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia (ver "CONTRAINDICACIONES" e "Interacciones").

Diagnóstico de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio consisten en un descenso del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato superiores a 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 y hospitalizar de inmediato al paciente (ver "SOBREDOSIS").

Vigilancia de la función renal

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 alteración de la función renal. Por lo tanto, las concentraciones séricas de creatinina deben ser monitoreadas: al menos 1 vez al año en pacientes con función renal normal; al menos de 2 a 4 veces al año en pacientes con creatinina sérica en el límite superior del intervalo normal y en pacientes de edad avanzada. No deben recibir Glucemix® Met los pacientes con cifras de creatinina sérica por encima del límite superior de los valores normales para su edad. Dado que la edad avanzada se asocia a una disminución de la función renal, se debe ajustar cuidadosamente la dosis de Glucemix® Met en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto suficiente sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad la función renal. La insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial precaución en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al iniciar una terapia con diuréticos, antihipertensivos o AINEs.

Se debe evaluar la función renal y comprobar que es normal antes de iniciar la administración de Glucemix® Met y luego al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos de dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica en el límite superior de la normalidad. Además, en los pacientes en los que se prevea una alteración de la función renal, ésta debe vigilarse con mayor frecuencia. Debe suspenderse el tratamiento con Glucemix® Met ante el menor indicio de insuficiencia renal.

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

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

Se ha de ejercer cautela a la hora de administrar concomitantemente medicamentos que pueden afectar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir en la disposición del 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

Debe suspenderse temporalmente el tratamiento con Glucemix® Met en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, porque dichos medios pueden causar una alteración aguda de la función renal e incrementar el riesgo de acidosis láctica. En los pacientes que vayan a someterse a uno de esos estudios se suspenderá transitoriamente el tratamiento con Glucemix® Met antes o en el momento del estudio, y durante las 48 horas posteriores a él, y no se reanudará hasta haber reevaluado la función renal y comprobado que es normal.

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 Glucemix® Met, debe suspenderse la administración del medicamento sin demora.

Intervenciones quirúrgicas

Puesto que Glucemix® Met contiene metformina, el tratamiento debe interrumpirse 48 horas antes de la cirugía programada con anestesia general y no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas desde la intervención, y hasta que el paciente haya vuelto a tomar alimentos por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

Consumo de alcohol

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

Deterioro de la función hepática

Dado que algunos casos de acidosis láctica (riesgo ligado al clorhidrato de metformina) se han asociado a alteraciones de la función hepática, en general se debe evitar el tratamiento con Glucemix® Met en pacientes con signos clínicos o resultados analíticos de hepatopatía.

Insuficiencia cardiaca

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

Metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardiaca, por lo que Glucemix® Met está contraindicado en esta población de 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. 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.

Concentraciones de vitamina B_{12}

La metformina contenida en Glucemix® Met se ha asociado a un descenso de las concentraciones séricas de vitamina B_{12} 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 B_{12} o adoptar ambas medidas. En los pacientes en tratamiento con Glucemix® 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 B_{12} o de calcio insuficientes) parecen predispuestas a tener concentraciones de vitamina B_{12} inferiores a las normales. En estos pacientes puede ser útil determinar sistemáticamente las concentraciones séricas de vitamina B_{12} como mínimo cada dos o tres años.

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 Glucemix® Met presenta anomalías analíticas o un trastorno clínico (especialmente manifestaciones vagas y poco claras de enfermedad), 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 Glucemix® Met y aplicar las medidas pertinentes.

Hipoglucemia

No suele sobrevenir hipoglucemia en los pacientes en monoterapia con Glucemix® 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 ancianos, 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 ancianos y en las personas que toman betabloqueantes.

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

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con un régimen antidiabético cualquiera 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 Glucemix® Met y administrar transitoriamente insulina. Una vez resuelto el episodio agudo, se puede reanudar el tratamiento con Glucemix® Met.

PRECAUCIONES

Interacciones

Glucemix® Met

No se han realizado estudios específicos de interacciones con Glucemix® Met. Se han estudiado ampliamente las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Glucemix® Met. No obstante, el uso concomitante de ambas sustancias en pacientes de los estudios clínicos o en el ejercicio clínico generalizado no dio por resultado ninguna interacción imprevista.

Las afirmaciones 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 metabólica de la comedicación metabolizada por 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.

Los resultados de estudios clínicos realizados con vildagliptin en combinación con los antidiabéticos orales pioglitazona, metformina y gliburida no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes en la población diana.

Los estudios clínicos de interacción farmacológica realizados en voluntarios sanos con digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9) no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptin.

Se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas con amlodipina, ramipril, valsartán y simvastatina en sujetos sanos. En estos estudios no se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptin. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana.

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

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.

Clorhidrato de metformina

Combinaciones no recomendadas

El riesgo de acidosis láctica aumenta en casos de intoxicación alcohólica aguda (particularmente en situación de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina de Glucemix® Met. Debe evitarse el consumo de alcohol y de los medicamentos que lo contengan.

Los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej. cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir con ésta por los sistemas de transporte tubular renal comunes y por lo tanto retrasar la eliminación de metformina, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Un estudio en voluntarios sanos mostró que cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica de metformina (ABC) en un 50%. Por ello, cuando se administran simultáneamente medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal, se debe considerar la monitorización rigurosa del control de la glucemia, ajustes de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede producir fallo renal, con la consiguiente acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Debe interrumpirse el tratamiento con metformina antes o cuando se vaya a realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la prueba y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y se haya obtenido un resultado normal.

Furosemida. Furosemida incrementa la $C_{máx}$ y el ABC sanguíneo de la metformina sin modificar la depuración renal de ésta. La metformina reduce la $C_{máx}$ y el ABC sanguíneo de la furosemida sin modificar la depuración renal de ésta.

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

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

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

Fármacos catiónicos. Los fármacos catiónicos (p. ej.: amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con la 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 la cimetidina. Metformina no afecta a la farmacocinética de la cimetidina. Pese a que tales interacciones no dejan de ser teóricas (salvo con la cimetidina), se recomienda la cuidadosa supervisión de los pacientes y de las dosis de metformina y de tales medicamentos.

Otros. 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 fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la 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.

Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento concomitante con un IECA y cuando éste se interrumpa.

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

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Glucemix® Met en mujeres embarazadas. Para vildagliptin, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Para metformina, los estudios en animales no han mostrado toxicidad reproductiva. Los estudios en animales realizados con vildagliptin y metformina no han mostrado evidencia de teratogenicidad pero mostraron efectos fetotóxicos a dosis maternotóxicas. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Glucemix® Met no debe utilizarse durante el embarazo.

Estudios en animales han demostrado la excreción de metformina y vildagliptin en la leche. Se desconoce si vildagliptin se excreta en la leche humana pero metformina se excreta en cantidades bajas. Debido al riesgo potencial de hipoglucemia en el neonato relacionada con metformina y a la ausencia de datos en seres humanos con vildagliptin, Glucemix® Met no debe administrarse durante la lactancia.

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Glucemix® 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 ≥ tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) 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 infrecuentes 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

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

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.

Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptin en estudios doble ciego en terapia *add-on* con metformina (Tabla 1) y en monoterapia (Tabla 4) se enumeran a continuación según la clasificación por órganos / sistemas y frecuencias absolutas.

Las reacciones adversas ennumeradas en la Tabla 5 se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de metformina autorizada en la Unión Europea. 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.

Tabla 1 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 la 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.

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

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 2 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, escalofríos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Poco frecuente	Diarrea, flatulencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	Disminución de la glucemia

Asociación con una sulfonilurea

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

En ambos grupos terapéuticos la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de vildagliptin + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo de placebo + metformina + glimepirida). 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 3 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

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

Tabla 4 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	
Frecuente	Mareos
Poco frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuente	Estreñimiento
Trastornos generales	
Poco frecuente	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 abandonos 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 infrecuentes 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.

Experiencia post-marketing

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

- Casos esporádicos de hepatitis, que revertía al retirar el tratamiento (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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

- De frecuencia desconocida*: urticaria, pancreatitis, exfoliación localizada o ampollas.

*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".

Clorhidrato de metformina

Las reacciones adversas conocidas a la metformina se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas conocidas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy rara	Disminución de la absorción de la vitamina B12*, acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Sabor metálico
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito
Trastornos hepatobiliares	
Muy rara	Resultados anormales de las pruebas de la función hepática, hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy rara	Reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria

**En muy raras ocasiones se ha observado un descenso de la absorción de vitamina B_{12} 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. Para evitarlos, se recomienda administrar metformina en dos tomas diarias, durante las comidas o después de ellas. Un aumento lento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas

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

Vildagliptin

Se administró vildagliptin en dosis de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg una vez al día a sujetos sanos (entre 7 y 14 sujetos 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 sujeto presentó edema en pies y manos y un aumento excesivo de la concentración de creatina-cinasa (CK), acompañado de elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (AST), la proteína C-reactiva y la mioglobina. Otros tres sujetos de este grupo de dosis presentaron edema en ambos pies, acompañado de parestesias en dos casos. Todos los síntomas y anomalías analíticas se resolvieron tras suspender la administración del medicamento del estudio.

Vildagliptin no es dializable, pero 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 el 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.

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.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.

Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.

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

Contenidos del prospecto para el paciente

1. ¿Qué es Glucemix® Met y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Glucemix® Met
3. ¿Cómo tomar Glucemix® Met?
4. Posibles efectos secundarios

1. ¿Qué es Glucemix® Met y para qué se utiliza?

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

Glucemix® Met es un medicamento utilizado para tratar la diabetes tipo 2. 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.

Glucemix® Met también se prescribe en combinación con una sulfonilurea junto con dieta y ejercicio en pacientes controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea.

Glucemix® 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.

Glucemix® Met ayuda a controlar el nivel de azúcar en la sangre. Tales medicamentos son conocidos como antidiabéticos orales.

La diabetes tipo 2 se desarrolla cuando el cuerpo no produce suficiente insulina o si la insulina que el cuerpo produce no funciona tan bien como debería. También puede desarrollarse si el cuerpo produce demasiado glucagon.

La insulina es una sustancia que ayuda a disminuir el nivel de azúcar en la sangre, especialmente después de las comidas. El glucagon 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.

Glucemix® Met funciona haciendo que el páncreas produzca más insulina y menos glucagon (efecto de vildagliptin) y también ayuda al cuerpo a utilizar mejor la insulina que produce (efecto de metformina). Glucemix® 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 Glucemix® Met.

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

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

2 Antes de tomar Glucemix® 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 Glucemix® Met

- Si es alérgico (hipersensible) a metformina, vildagliptin o a cualquiera de los demás componentes de Glucemix® Met.
- Si usted tiene problemas de riñones.
- Si usted ha tenido recientemente un ataque al corazón, un paro cardíaco, 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 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 Glucemix® Met en el momento del procedimiento y durante unos días después.

Tenga especial cuidado con Glucemix® Met

- Glucemix® Met no es un sustituto de la insulina. Por lo tanto, no debe recibir Glucemix® 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 Glucemix® Met) han experimentado una condición llamada acidosis láctica (demasiado 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, consumo excesivo de alcohol.

Si usted experimenta alguno de estos síntomas, deje de tomar Glucemix® Met y consulte a un médico inmediatamente.

- Si va a someterse a una operación con anestesia general, es posible que tenga que dejar de tomar Glucemix® Met durante un par de días antes y después del procedimiento.
- Si bebe alcohol en exceso, ya sea todos los días o sólo de vez en cuando.
- Si tiene una enfermedad del hígado.

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

• 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.

Si cualquiera de estas situaciones le afecta, informe a su médico.

Control del tratamiento con Glucemix® 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

• 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 Glucemix® Met debido a problemas en el hígado, no vuelva a tomar Glucemix® Met.

• Chequeo de sangre general al menos una vez al año

• Se puede también realizar una verificación de los niveles de vitamina B_{12} por lo menos cada dos o tres años.

Administración de Glucemix® Met con alimentos y bebidas

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

Glucemix® Met y pacientes ancianos

Glucemix® Met sólo debe utilizarse en pacientes ancianos si ellos no tienen problemas de riñón. Su médico debe revisar la función de sus riñones varias veces al año si es mayor de edad.

Glucemix® Met y población pediátrica

No hay información disponible sobre el uso de Glucemix® Met en niños (menores de 18 años). El uso de Glucemix® Met en estos pacientes no se recomienda.

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 Glucemix® Met durante el embarazo.

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

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

Madres en período de lactancia

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

Pregúntele a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante el periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

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

Uso de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos. Recuerde también aquellos no recetados por un médico. Esto es especialmente importante con los siguientes medicamentos:

- Ciertos medicamentos utilizados para tratar las infecciones (por ejemplo, vancomicina, trimetroprima)
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar la inflamación (por ejemplo, corticosteroides)
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (por ejemplo, amilorida, triamtereno, nifedipina, diuréticos)
- Ciertos medicamentos utilizados para tratar los latidos cardiacos irregulares (por ejemplo, digoxina, quinidina)
- Ciertos medicamentos utilizados para aliviar el dolor (por ejemplo, morfina)
- 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 la menopausia o la osteoporosis (por ejemplo estrógenos)

No beba alcohol en exceso o tome medicamentos que contengan alcohol mientras toma Glucemix® Met.

3 Cómo usar Glucemix® Met

Siga todas las instrucciones que le dé su médico y farmacéutico con cuidado, incluso si difieren de las dadas en este folleto. No tome más Glucemix® Met del que su médico le haya recetado.

¿Cuánto hay que tomar?

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

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

La dosis habitual de Glucemix® Met es uno o dos comprimidos al día. No exceda de dos comprimidos al día.

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

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

¿Cuándo y cómo tomar Glucemix® Met?

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

Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua.

Durante cuánto tiempo tomar Glucemix® Met

Siga tomando Glucemix® 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 Glucemix® Met debido a problemas en el hígado, no debe volver a tomar Glucemix® Met.

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

Si se olvida de tomar Glucemix® Met

Es aconsejable tomar su medicamento a la misma hora cada día. Si se olvida de tomar Glucemix® 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 Glucemix® Met del que debiera

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos, 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.

4 Posibles efectos adversos

Glucemix® Met puede tener algunos efectos secundarios en algunas personas. Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos secundarios al tomar Glucemix®Met.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves.

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

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

• 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).

• 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 ojos amarillos, náusea, pérdida del apetito, orina oscura (posibles síntomas de problemas hepáticos).

• Dolor intenso parte superior del estómago (posible signo de inflamación del páncreas).

Si usted experimenta alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

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

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

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

Algunos efectos secundarios son comunes (pueden ocurrir en menos de 1 de cada 10 pacientes)

• Mareos, dolor de cabeza, temblor involuntario sabor metálico.

Si alguno de estos 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 tobillo o pies (edema).

Si alguno de estos 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 B_{12} en la sangre, resultados de las pruebas de función hepática anormales.

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

Otros efectos secundarios

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 Glucemix® Met e insulina:

• Frecuentes: Dolor de cabeza, escalofríos, náuseas, ardor de estómago, disminución de la glucosa en sangre.

• Poco frecuentes: diarrea, flatulencia.

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

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

• Frecuentes: mareos, temblores, debilidad, bajo nivel de glucosa (azúcar) en la sangre, sudoración excesiva.

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

• Erupción cutánea con picazón, descamación de la piel localizada o ampollas.

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.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIONES

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

Glucemix® Met 50/500 mg: Envases conteniendo 7, 10, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C, en su envase original. Proteger de la humedad.

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332, Stein, Suiza.
Novartis Pharma Produktions GmbH - Öflingerstrasse 44 – 79664, Wehr, Alemania.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.663.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

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

Comercializado y distribuido por:
Laboratorios Bagó S.A.,
Adm.: Bernardo de Irigoyen N° 248, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tel.: (011) 4344-2000/19

CDS :10/12/2012

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