DISPOSICIÓN Nº 3033

BUENOS AIRES, 14 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002215-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLUCEMIX / VILDAGLIPTIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, VILDAGLIPTIN 50 mg, aprobada por Certificado Nº 56.649.

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

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 a fojas 209 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLUCEMIX / VILDAGLIPTIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, VILDAGLIPTIN 50 mg, aprobada por Certificado Nº 56.649 y Disposición Nº 1550/12, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 124 a 143, 151 a 170 y 178 a 204, para los prospectos, de fojas 144 a 150, 171 a 177 y 198 a 204, para la información para el paciente y de fojas 206 a 208, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1550/12 los prospectos autorizados por las fojas 124 a 143, la información para el paciente autorizada por las fojas 144 a 150 y los

rótulos autorizados por la foja 206, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.649 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-002215-14-6

DISPOSICIÓN Nº 3033

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....3033 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.649 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLUCEMIX / VILDAGLIPTIN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, VILDAGLIPTIN 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1550/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019526-11-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2118/13.-	Prospectos de fs. 124 a 143, 151 a 170 y 178 a 204, corresponde desglosar de fs. 124 a 143. Rótulos de fs. 206 a 208, corresponde desglosar fs. 206. Información para el paciente de fs. 144 a 150, 171 a 177 y 198 a 204, corresponde desglosar de fs. 144 a 150.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.649 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 14 MAY 2014 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-002215-14-6

DISPOSICIÓN Nº 3033

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 129 MESA DE ENTRADAS

3033

Novartis

GLUCEMIX®
VILDAGLIPTIN
Comprimidos
Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Vildagliptin.....50 mg

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

ACCION TERAPEUTICA

Fármacos usados en diabetes, Inhibidores de la Dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Código ATC A10B H02.

INDICACIONES

Glucemix® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2):

- **En monoterapia**

- **En terapia de combinación dual**

- Con metformina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con metformina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia,
- Con una sulfonilurea (SU), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la SU no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia,
- Con una tiazolidindiona (TZD), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la TZD no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

- **En terapia de combinación triple**

-Con una sulfonilurea y metformina, cuando la dieta y el ejercicio más la combinación dual con tales fármacos no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

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

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 125 MESA DE ENTRADAS

3033

Glucemix® también está indicado en combinación con insulina (con o sin metformina), cuando la dieta, el ejercicio y una dosis estable de insulina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

Glucemix® también está indicado como terapia de combinación dual inicial con metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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 da lugar a una inhibición rápida y completa de la actividad de la DPP-4, lo que origina un aumento de los niveles endógenos post-prandiales y en ayunas de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa).

Farmacodinamia

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.

Vildagliptin mejora la sensibilidad a la glucosa de las células β incrementando los niveles endógenos de las hormonas incretinas y por tanto favoreciendo la secreción de insulina dependiente de glucosa. El grado de mejora de la función de dichas células depende del grado inicial de deficiencia; en los individuos que no padecen de diabetes (normoglucémicos), vildagliptin no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.

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

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

El incremento del cociente insulina/glucagon, que tiene lugar durante la hiperglucemia debido al aumento de la concentración de las hormonas incretinas, hace que se reduzca la producción de glucosa hepática 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, que producen las concentraciones elevadas de GLP 1, consistente en demorar el vaciado gástrico. Por otro lado, se ha observado una disminución de la lipidemia post-prandial, aunque sin relación alguna con el efecto mejorador, que vildagliptin ejerce, sobre la función de los islotes a través de la incretina.

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

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 126 MESA DE ENTRADAS

5033

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral en ayunas, vildagliptin se absorbe rápidamente y se detectan concentraciones plasmáticas máximas a las 1,75 horas. La co-administración con alimentos reduce ligeramente la velocidad de absorción de vildagliptin, lo que se refleja en un descenso del 19% de las concentraciones máximas y una demora del pico de concentración plasmática hasta las 2,5 horas.

No se observa ningún cambio en el grado de absorción, y los alimentos no modifican la exposición en general (ABC).

Distribución

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

Biotransformación / Metabolismo

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

Estudios *in vitro* han demostrado que vildagliptin no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

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

Linealidad

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 127 MESA DE ENTRADAS

Poblaciones especiales

Género

No se observaron diferencias en la farmacocinética de Glucemix® entre varones y mujeres de diversas edades e Índices de Masa Corporal (IMC). El género no afecta la inhibición de DPP-4 con Glucemix®.

Obesidad

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

Insuficiencia hepática

Se estudió el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Glucemix® en individuos que padecían dicha insuficiencia en grado variable (leve, moderada y grave), tomando como base la escala Child-Pugh (puntuación de 6 para los casos leves hasta 12 para los casos graves), en comparación con individuos cuya función hepática era normal. Tras la administración de una sola dosis, la exposición a Glucemix® (100 mg) disminuía un 20% y 8% en los individuos que padecían insuficiencia hepática leve o moderada, respectivamente, pero aumentaba un 22% en los afectados de insuficiencia grave. La máxima diferencia (aumento o disminución) de exposición a Glucemix® fue ~30%, que no reviste interés clínico. No hubo co-relación alguna entre la gravedad de la insuficiencia hepática y los cambios observados en la exposición a Glucemix®.

El uso de Glucemix® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos que tienen valores de ALT y AST pre-tratamiento mayores a 2,5 veces el límite superior normal.

Insuficiencia renal

El ABC de vildagliptin aumentó en promedio 1,4; 1,7 y 2 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos normales. El ABC de los metabolitos LAY151 aumentó 1,6; 3,2 y 7,3 veces y el de BQS867 aumentó 1,4; 2,7 y 7,3 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Los datos limitados de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal indican que la exposición a vildagliptin es similar al de los pacientes con insuficiencia renal grave. Las concentraciones de LAY151 en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal fueron aproximadamente 2 de 3 veces mayor que en los pacientes con insuficiencia renal grave. Puede ser necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. (Ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION").

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

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

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

3033

Pacientes de edad avanzada

En los individuos sanos de edad avanzada (≥70 años) la exposición general a Glucemix® (100 mg 1 vez al día) fue un 32% más elevada (con un aumento del 18% en la concentración plasmática máxima) que en los individuos sanos más jóvenes (de entre 18 y 40 años de edad). Se considera que dichos cambios no revisten interés clínico. La edad no afectó la inhibición de DDP-4 con Glucemix® en los grupos etáreos estudiados.

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupos étnicos

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

Estudios Clínicos

Más de 15000 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en estudios clínicos controlados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo de hasta más de 2 años de duración. En estos estudios, vildagliptin se administró a más de 9000 pacientes a dosis diarias de 50 mg 1 vez al día, 50 mg 2 veces al día o 100 mg 1 vez al día. Más de 5000 hombres y más de 4000 mujeres recibieron 50 mg 1 vez al día o 100 mg diarios de vildagliptin. Más de 1900 pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin 1 vez al día o 100 mg al día eran ≥65 años de edad. En estos estudios, vildagliptin se administró en monoterapia a pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo o como tratamiento de combinación a pacientes no controlados adecuadamente con otros medicamentos antidiabéticos.

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

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

En un estudio controlado, doble ciego, de 52 semanas, (LAF2309) vildagliptin (50 mg 2 veces al día) redujo el valor basal de la HbA_{1c} en un -1% en comparación con un -1,4% para metformina (dosis titulada hasta 2 g/día), pero no se pudo demostrar significancia estadística para la no-inferioridad. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales notificadas por los pacientes tratados con vildagliptin fue significativamente menor que en los tratados con metformina.

En un estudio controlado, doble ciego, de 24 semanas, vildagliptin (LAF2327) (50 mg 2 veces al día) se comparó con rosiglitazona (8 mg 1 vez al día). La reducción media de HbA_{1c} desde un valor basal medio del 8,7% fue del -1,1% con vildagliptin y del -1,3% con rosiglitazona. Los pacientes que recibieron rosiglitazona experimentaron un aumento medio en su peso corporal (+1,6 Kg), mientras que los que recibieron vildagliptin no experimentaron aumento de peso alguno (-0,3 Kg). La

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - MN 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

incidencia de edema periférico fue menor en el grupo con vildagliptin que en el grupo con rosiglitazona (2,1% frente a 4,1% respectivamente). En un estudio de 24 semanas (LAF 2354) vildagliptin (50 mg 2 veces al día) fue comparado con pioglitazona (30 mg 1 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 2 grupos de tratamiento. Los pacientes que recibieron la pioglitazona agregada a la metformina presentaron un aumento de peso de 1,9 Kg. Los que recibieron vildagliptin agregado a la metformina aumentaron 0,3 Kg. En la extensión a 28 semanas, la reducción de la HbA_{1c} y las diferencias de peso se mantuvieron.

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

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

En un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración, vildagliptin (50 mg 1 vez al día) redujo en un -0,74% la HbA_{1c} inicial media igual a 7,9% en los pacientes con disfunción renal moderada y en un -0,88% la HbA1c inicial media igual a 7,7% en los pacientes con disfunción renal grave. Vildagliptin redujo significativamente la HbA_{1c} en comparación con placebo (las reducciones de los pacientes del grupo de placebo con disfunción renal moderada o grave fueron de -0,21% o de -0,32%, respectivamente, con respecto a los valores iniciales medios).

En un estudio de 24 semanas de duración (LMF237A2302) se evaluó la eficacia de la asociación de dosis fijas de vildagliptin y metformina (con un ajuste gradual de la dosis hasta 50 mg/500 mg 2 veces al día o 50 mg/1000 mg 2 veces al día) como tratamiento inicial de los pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos. Se consiguió una reducción media de la concentración de HbA_{1c} significativamente mayor con la asociación de vildagliptin y metformina que con cualquiera de las drogas en monoterapia. La asociación de 50 mg de vildagliptin y 1000 mg de metformina 2 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 2 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 descendieron de peso en todas las ramas, registrándose

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Dpto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico: M.M. 11521
Apoderado

una reducción media de -1,2 Kg con las 2 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).

En un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración, vildagliptin (50 mg 1 vez al día) redujo la HbA_{1c} en un -0,74% de una media basal inicial igual a 7,9% en los pacientes con disfunción renal moderada y en un -0,88% la HbA_{1c} de una media inicial basal igual a 7,7% en los pacientes con disfunción renal grave. Vildagliptin redujo significativamente la HbA_{1c} en comparación con placebo (las reducciones de los pacientes del grupo de placebo con disfunción renal moderada o grave fueron de -0,21% o de -0,32%, respectivamente, con respecto a los valores iniciales medios).

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 2 veces al día) con una dosis estable de insulina (basal o premezclada, en dosis media diaria de 41 U) con (n=276) o sin (n=173) metformina administrada de forma simultánea. La asociación de vildagliptin e insulina redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c} en comparación con placebo. En la población general, la reducción media, ajustada por placebo, partiendo de una concentración media inicial de HbA_{1c} de 8,8%, fue del -0,72%. En los sub-grupos 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 2 veces al día) con metformina (≥1500 mg al día) y glimepirida (≥4 mg al día). En comparación con placebo, la triple combinación 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%.

Tabla 1

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 131 MESA DE ENTRADAS

Estudios de monoterapia controlados con placebo	Valor basal medio de la HbA_{1c} (%)	Cambio medio respecto al valor basal de HbA_{1c} (%) en la semana 24	Cambio medio de HbA_{1c} corregido respecto a placebo (%) en la semana 24 (IC 95%)
Estudio 2301: Vildagliptin 50 mg 2 veces al día (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2301: Vildagliptin 50 mg 1 vez al día (N=104)	8,2	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2384: Vildagliptin 50 mg 2 veces al día (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
Estudio 2384: Vildagliptin 50 mg 1 vez al día (N=84)	8,3	-0,5	-0,5* (-0,9; -0,1)

*p<0,05 frente a placebo

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

Estudio 2303: Vildagliptin 50 mg 2 veces al día + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Estudio 2303: Vildagliptin 50 mg 1 vez al día + metformina (N=143)	8,4	-0,5	-0,7* (-1,0; -0,5)
Estudio 2305: Vildagliptin 50 mg al día + glimepirida (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Estudio 2304: Vildagliptin 50 mg 1 vez por día + pioglitazona (N=124)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,7;-0,2)
Estudio 2304: Vildagliptin 50 mg 2 veces al día + pioglitazona (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Estudio 2311: Vidagliptin 50 mg 2 veces por día + insulina (N= 125)	8,5	-0,5	-0,3*(-0,5,-0,0)
Estudio 23135: Vidagliptin 50 mg 2 veces por día + insulina (N= 125)	8,8	-0,8	-0,8*(-1,0;-0,5)
Estudio 23152: Vidagliptin	8,8	-1,0	-0,8*(-1,0;-0,5)

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

50 mg 2 veces por día + metformina + glimepirida (N= 152)			

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

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 evàluar el efecto de vildagliptin 50 mg 2 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 cardíaca clase funcional NYHA III tratados con vildagliptin en comparación con placebo. Sin embargo, hubo desequilibrios iniciales del riesgo cardiovascular favoreciendo a la rama placebo y el número de eventos fue bajo, lo que impide establecer conclusiones firmes. Vildagliptin disminuyó significativamente la $HbA1_c$ 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 cardio-cerebro vasculares adjudicados (síndrome coronario agudo, 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 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.

Datos de toxicidad preclínica

En un estudio de carcinogenia de dos años de duración realizado en ratas se administraron dosis orales de hasta 900 mg/Kg (unas 200 veces mayores que la exposición humana obtenida con la dosis máxima recomendada). No se observó una mayor incidencia de tumores atribuible a vildagliptin. En un estudio de carcinogenia de dos años de duración realizado en ratones se administraron dosis orales de hasta 1000 mg/Kg (240 veces mayores que la exposición humana obtenida con la dosis máxima recomendada). En las hembras, hubo una mayor incidencia de tumores

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sandra Martínez
Gte. de Asuntos Regulatorios
Co-Director Técnico - M.N. 11537
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 133 MESA DE ENTRADAS

mamarios cuando la exposición a vildagliptin era 150 veces mayor que la exposición máxima prevista para el ser humano, pero no cuando dicha exposición era 60 veces mayor. La incidencia de hemangiosarcoma aumentó en los machos tratados con concentraciones entre 42 y 240 veces mayores que la exposición máxima a la vildagliptin prevista para el ser humano, y en las hembras tratadas con concentraciones 150 veces mayores que tal exposición. No se observaron aumentos significativos de la incidencia de hemangiosarcomas en los machos cuya exposición era aproximadamente 16 veces mayor que la exposición humana máxima a vildagliptin, ni tampoco en las hembras cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima.

Vildagliptin careció de poder mutágeno en diversos ensayos de mutagenia tales como la prueba de Ames de retromutaciones bacterianas y el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. Los ensayos de micronúcleos de médula ósea por vía oral en ratas y ratones no revelaron poder clastógeno ni aneuploidógeno alguno con concentraciones de hasta 2000 mg/Kg (aproximadamente 400 veces mayor que la exposición humana máxima). Una microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón (Comet Assay) tras la administración de la misma dosis *in vivo* también dio resultados negativos.

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

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

La dosis recomendada de Glucemix® es de 50 mg una o dos veces al día. La dosis máxima diaria es 100 mg.

Tanto en monoterapia como asociado a metformina, una TZD o insulina (con o sin metformina), la dosis recomendada de Glucemix® es de 50 ó 100 mg al día.

Cuando se utiliza en combinación dual con una sulfonilurea, la dosis recomendada de vildagliptin es de 50 mg 1 vez al día. Con este tratamiento de combinación, la

Novartis Argentina S.A.
Fdm. Bogio Indaburu
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 4152
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS

administración de 100 mg de vildagliptin 1 vez al día no fue más efectiva que la administración de 50 mg de vildagliptin 1 vez al día.

Para la terapia de combinación triple con metformina y una sulfonilurea, la dosis recomendada de Glucemix® es de 100 mg al día.

Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptin, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como metformina, una SU, una TZD o insulina.

Población general

Adultos de 18 años en adelante.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Glucemix® en los pacientes con insuficiencia renal leve (*clearance* de creatinina ≥50 mL/min). En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis la dosis recomendada de Glucemix® es 50 mg 1 vez al día (ver "Poblaciones especiales" dentro del apartado "Farmacocinética").

Pacientes con insuficiencia hepática

Glucemix® no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática ni a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT o AST >2,5 veces el límite superior normal (ver "ADVERTENCIAS" y "Farmacocinética").

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Glucemix® en pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda la utilización de este medicamento en los pacientes pediátricos. (Ver "Farmacocinética").

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias de seguridad, tolerabilidad o eficacia general entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes que tomaron Glucemix®, por lo tanto no es necesario reajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. (ver "Farmacodinamia" y "Farmacocinética").

Modo de Administración

Para uso oral.

Glucemix® puede administrarse con o sin alimentos. (Ver "Farmacocinetica").

La dosis de 50 mg debe administrarse 1 vez al día, por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en 2 tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 135 MESA DE ENTRADA

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

General

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

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

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

Monitoreo de las Enzimas Hepáticas

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

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

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

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

ORIGINAL

3033

A.N.M.A.T. FOLIO 136 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia cardíaca

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

No existen antecedentes de uso de vildagliptin en ensayos clínicos con pacientes de clase funcional NYHA IV, de modo que no se recomienda el uso de Glucemix® en dichos pacientes.

Interacciones

Vildagliptin tiene escasa capacidad de interacción farmacológica. No es un sustrato del citocromo P450 (CYP) y no inhibe ni induce las formas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas formas.

Además, vildagliptin no afecta la depuración de la co-medicación metabolizada por las formas 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 suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Los resultados de dichos estudios no han revelado interacciones de importancia clínica entre vildagliptin y otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, metformina), amlodipina, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Mujeres en edad fértil, Embarazo, Lactancia y fertilidad

Embarazo

Vildagliptin no fue teratogénica en ratas ni conejos. No existen datos suficientes sobre la utilización de vildagliptin en mujeres embarazadas, por lo tanto Glucemix® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre sobrepase los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

Como no se sabe si vildagliptin se excreta en la leche humana, Glucemix® no debe administrarse a madres en período de lactancia.

Fertilidad

Se han realizado estudios de fertilidad en ratas con dosis de hasta 200 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o desarrollo embrionario temprano debido a vildagliptin. No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto en la fertilidad humana con Glucemix®.

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

ORIGINAL

3033

A.N.M.A.T. FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad y tolerabilidad de vildagliptin (50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 100 mg una vez al día) han sido evaluados por la agrupación de datos de más de 11000 pacientes de 36 estudios de Fase II y III (incluyendo 3 estudios abiertos) que varían en duración de 12 a más de 104 semanas. Los estudios utilizados en este análisis combinado han evaluado vildagliptin en monoterapia, en terapia de combinación con otros agentes antidiabéticos orales (metformina, TZD, SU e insulina) y como terapia de combinación de inicio con metformina o pioglitazona. Los pacientes que no recibieron vildagliptin (todo el grupo de comparación) estaban con administración de placebo solo o metformina, TZD, SU, acarbosa o insulina. Para el cálculo de la frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos para las indicaciones individuales, se consideró los datos de seguridad de un subconjunto de ensayos pivotales controlados con una duración de al menos 12 semanas. Los datos de seguridad se obtuvieron de pacientes expuestos a vildagliptin en una dosis diaria de 50 mg (una vez al día) o 100 mg (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día) que recibieron vildagliptin en monoterapia o en combinación con otro agente.

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

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

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

En estudios en monoterapia y de tratamiento combinados, controlados de hasta 24 semanas duración, la incidencia de elevación de ALT y AST ≥3 veces el valor normal (determinadas en 2 oportunidades consecutivas o hasta la última visita del período de tratamiento) fue 0,2%, 0,3% y 0,2% para vildagliptin 50 mg 1 vez al día, 50 mg 2 veces al día y todos los comparadores respectivamente. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no progresaron y no estaban asociadas a colestasis ni ictericia.

Resumen tabulado de reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Glucemix® en estudios doble ciego en monoterapia y combinación o *add-on* se enumeran a continuación para cada indicación según la clasificación MedRA por órganos/sistemas y frecuencias absolutas. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 14824
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 138 MESA DE ENTRADAS

orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en el siguiente criterio (CIOMS III): *Muy Frecuentes* (≥1/10), *Frecuentes* (≥1/100, <1/10), *Poco Frecuentes* (≥1/1000, <1/100), *Raras* (≥1/10000, <1/1000), *Muy Raras* (<1/10000).

Monoterapia

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

En los estudios en monoterapia se comunicaron casos poco frecuentes de hipoglucemia, en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptin 2 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.

Glucemix® administrado en monoterapia ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 2

Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron Glucemix® 50 mg 1 vez al día (*n*=409) o 2 veces al día (*n*=1373) como monoterapia en estudios doble ciego.

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos
Poco frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuente	Estreñimiento
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Poco frecuente	Edema periférico

Los estudios clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevos indicios de toxicidad ni riesgos imprevistos con vildagliptin en monoterapia.

Combinación con metformina

En los estudios clínicos realizados con la asociación de vildagliptin y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento 50 mg de vildagliptin 1 vez al día más metformina debido a reacciones adversas, comparado a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptin 2 veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos poco frecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin asociada a

Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 139 MESA DE ENTRADAS

metformina (0,9%), en los pacientes tratados 2 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 eventos hipoglucémicos graves en los grupos tratados con vildagliptin.

La terapia de combinación dual con Glucemix® y metformina ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 3

Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Glucemix® 1 vez al día (*n*=233) o 2 veces al día (*n*=183) asociado a metformina en estudios doble ciego

Glucemix® en terapia de combinación dual con metformina

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Temblores, mareos, cefalea

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

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

Combinación con una sulfonilurea

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

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

En los estudios clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal al añadir 50 mg diarios de vildagliptin a glimepirida.

Tabla 4

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Iminitti
Dpto. de Asuntos Regulatorios
Contralor Técnico (M.N. 11521)
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Temblor, cefalea, mareos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente Astenia

Combinación con una tiazolidindiona

En los estudios clínicos realizados con la asociación de vildagliptin y una tiazolidindiona, el 0,7% de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptin 1 vez al día más pioglitazona abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con ningún paciente de los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptin 2 veces al día más pioglitazona o bien placebo más pioglitazona.

En los estudios clínicos no se notificaron eventos hipoglucémicos en los pacientes que recibieron la asociación de 50 mg de vildagliptin 1 vez al día más 45 mg de pioglitazona, la hipoglucemia fue poco frecuente en el grupo de 50 mg de vildagliptin 2 veces al día más 45 mg de pioglitazona (0,6%), pero frecuente con la asociación de placebo más 45 mg de pioglitazona (1,9%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos graves en los grupos tratados con vildagliptin.

En el estudio de adición de vildagliptin al tratamiento con pioglitazona, la variación del peso corporal frente a placebo fue de +0,1 Kg, con la dosis de Glucemix® 50 mg administrada 1 vez al día, y de +1,3 Kg, con la dosis de Glucemix® 50 mg administrada 2 veces al día.

Al añadir vildagliptin a un tratamiento con la dosis máxima recomendada de pioglitazona (45 mg 1 vez al día), la incidencia de edema periférico fue del 8,2% con la dosis de 50 mg administrada 1 vez al día y del 7,0% con esta misma dosis administrada 2 veces al día, frente al 2,5% con pioglitazona sola. Al añadir vildagliptin a pioglitazona como terapia de combinación inicial en pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos, la incidencia de edema fue inferior a la que se registró con pioglitazona sola (del 3,5% con 50 mg 1 vez al día y del 6,1% con 50 mg 2 veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona).

Tabla 5

Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Glucemix® 1 vez al día (*n*=146) o 2 veces al día (*n*=158) asociado a una tiazolidindiona en estudios doble ciego

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente Aumento de peso

Trastornos generales y en el lugar de la administración

Frecuente Edema periférico

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

A.N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptin 2 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 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 placebo refirieron episodios de hipoglucemia grave.

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

Tabla 6

Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Glucemix® 2 veces al día asociado a insulina (con o sin metformina, *n*=371)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico

Poco frecuentes Diarrea, flatulencia

Trastornos generales y en el lugar de la administración

Frecuentes Escalofríos

Investigaciones

Frecuente Disminución de la glucemia

Terapia de combinación triple con metformina y una SU

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

En ambos grupos terapéuticos la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de vildagliptin más metformina más glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo de placebo más metformina más 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 vildagliptin y de -0,1 Kg en el grupo de placebo).

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

Tabla 7

Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Glucemix® 2 veces al día asociado a metformina y una SU (*n*=157)

ORIGINAL

3033

A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes 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

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

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

- Hepatitis, que revertía al retirar el tratamiento (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").
- Urticaria, pancreatitis, ampollas o exfoliación localizada.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

En sujetos sanos (siete a catorce sujetos por grupo de tratamiento), Glucemix® se administró en dosis de una vez al día de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg para un máximo de 10 días consecutivos. Dosis de hasta 200 mg fueron bien toleradas. Con 400 mg se observaron tres casos de dolor muscular y casos individuales de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y aumento transitorio de los niveles de lipasa (2 veces el límite superior normal). Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos, y un aumento excesivo de los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK), acompañado de elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva y mioglobina. Tres sujetos adicionales en este grupo de dosis presentaron con edema en ambos pies, acompañado de parestesia en dos casos. Todos los síntomas y alteraciones de laboratorio se resolvieron tras la interrupción del fármaco de estudio.

Tratamiento

Glucemix® no es dializable, pero el metabolito principal de la hidrólisis (LAY151) puede eliminarse por hemodiálisis.

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

ORIGINAL 3033

A.N.M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADAS

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 4, 7, 28 y 56 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.649

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

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

®Marca Registrada

CDS: 18/12/2013

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

ORIGINAL

3033

A.N.M.A.T. FOLIO 144 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GLUCEMIX®
VILDAGLIPTIN
Comprimidos
Venta bajo receta

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar GLUCEMIX®

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

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

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

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

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Vildagliptin.....50 mg

Excipientes: lactosa anhidra 47,82 mg; celulosa microcristalina 95,68 mg; glicolato sódico de almidón 4,00 mg; estearato de magnesio 2,50 mg.

En este prospecto

¿Qué es Glucemix® y para qué se utiliza?
Antes de tomar Glucemix®
¿Cómo tomar Glucemix®?
Posibles efectos adversos
¿Cómo conservar Glucemix®?
Presentaciones

¿Qué es Glucemix® y para qué se utiliza?

Cada comprimido de Glucemix® contiene 50 mg del principio activo vildagliptin.

Glucemix® es un medicamento utilizado para tratar a los pacientes con diabetes tipo 2, cuya condición no se puede controlar con dieta y ejercicio solamente. Ayuda a controlar el nivel de azúcar en la sangre. Estos medicamentos son conocidos como antidiabéticos orales.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

La diabetes tipo 2 se desarrolla cuando el cuerpo no produce suficiente insulina o cuando la insulina que su 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 otra sustancia que desencadena la producción de azúcar por el hígado, provocando que el azúcar en sangre aumente. El páncreas produce estas 2 sustancias.

Glucemix® actúa haciendo que el páncreas produzca más insulina y menos glucagon. Glucemix® ayuda a controlar el nivel de azúcar en sangre.

Su médico le recetará Glucemix®, ya sea solo o en combinación con otros antidiabéticos, según su estado.

Es importante que continúe la dieta y/o ejercicio recomendado para usted mientras está en tratamiento con Glucemix®.

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

Antes de tomar Glucemix®

Siga todas las instrucciones dadas a usted por su médico o farmacéutico detalladamente, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

No tome Glucemix®

Si es alérgico (hipersensibilidad) a vildagliptin o a cualquiera de los demás componentes de Glucemix®.

Tenga especial cuidado con Glucemix®

- Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- Si usted está en período de lactancia.
- Si tiene problemas de riñón.
- Si usted tiene problemas de hígado.
- Si usted padece insuficiencia cardíaca, su médico decidirá si debe o no recetarle Glucemix® en función del grado de su condición.
- Glucemix® no es un sustituto de la insulina. Por lo tanto, no debería recibir Glucemix® para el tratamiento de la diabetes tipo 1 (es decir, su cuerpo no produce insulina en absoluto), ni para el tratamiento de una condición llamada cetoacidosis diabética.

Si alguna de estas situaciones lo compete, informe a su médico antes de tomar Glucemix®.

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

Supervisión de su tratamiento con Glucemix®

- Su médico debe asegurarse de que las siguientes pruebas se llevan a cabo

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 146 MESA DE ENTRADAS

3033

- Azúcar en sangre y orina con regularidad
- Comprobar la 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 discontinuara su tratamiento con Glucemix®, debido a problemas en su hígado, nunca comience el tratamiento con Glucemix® nuevamente.

Administración de Glucemix® con alimentos y bebidas

Glucemix® puede ser administrado con o sin comida.

Glucemix® y pacientes de edad avanzada

Glucemix® puede ser utilizado por pacientes de edad avanzada.

Glucemix® y pacientes pediátricos/adolescentes

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

Mujeres embarazadas

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

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

Madres en periodo de lactancia

No amamante durante el tratamiento con Glucemix®.

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

Conducir o manejar maquinarias

Los pacientes que experimenten mareos deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Glucemix®

Glucemix® contiene un ingrediente llamado lactosa (azúcar de la leche). Si usted tiene intolerancia a la lactosa severa, intolerancia a la galactosa, o malabsorción de glucosa-galactosa, informe al médico antes de tomar Glucemix®.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 147 MESA DE ENTRADAS

Toma de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Recuerde también aquellos no prescritos por un médico.

¿Cómo tomar Glucemix®?

Siga todas las instrucciones dadas a usted por su médico y farmacéutico detalladamente, incluso si difieren de las dadas en este folleto. No tome mayor cantidad de Glucemix® de la que su médico le haya recetado.

¿Cuánto hay que tomar?

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

La dosis habitual de Glucemix® es de 50 mg ó 100 mg al día. La dosis de 50 mg debe ser tomada como 50 mg 1 vez al día (mañana). La dosis de 100 mg se debe tomar como 50 mg 2 veces al día (mañana y tarde). Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede sugerir un ajuste de la dosis.

Su médico le recetará Glucemix®, ya sea solo o en combinación con otros antidiabéticos, según su estado.

¿Cuándo y cómo tomar Glucemix®?

Glucemix® se debe tomar a la mañana (50 mg 1 vez al día) o por la mañana y por la noche (50 mg 2 veces al día).

Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua.

¿Por cuánto tiempo debo tomar Glucemix®?

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

Si su médico le dijo que discontinuara su tratamiento con Glucemix®, debido a problemas en el hígado, nunca vuelva a retomar el tratamiento con Glucemix®.

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

Si se olvida de tomar Glucemix®

Si se olvida de tomar Glucemix®, tómelo tan pronto como se acuerde. Luego, tome su siguiente dosis a la hora habitual. Sin embargo, si ya casi es hora para su próxima dosis, omita la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

Si toma más Glucemix® del que debiera

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Posibles efectos adversos

Glucemix® puede tener algunos efectos adversos en ciertas personas.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Glucemix®, sólo o en combinación con otro medicamento antidiabético:

Algunos de los síntomas necesitan atención médica inmediata:

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

• Hinchazón de la cara, lengua o garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar, aparición repentina de sarpullido o urticaria (síntomas de reacción alérgica severa llamada "angioedema").

• Piel y/o ojos amarillos, náuseas, pérdida del apetito, orina de color claro (posibles síntomas de problemas hepáticos).

- • Dolor intenso parte superior del estómago (posible síntoma de inflamación del páncreas).Dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, confusión, irritabilidad, hambre, frecuencia cardíaca rápida, sudoración, nerviosismo (posibles síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre conocido como "hipoglucemia").

Otros efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes (es probable que se produzca en menos de 1 de cada 10 pacientes).

Efectos adversos poco frecuentes (es probable que se produzca en menos de 1 de cada 100 pacientes).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Glucemix® solo:

• Frecuente: Mareo.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS

• Poco frecuentes: Dolor de cabeza, estreñimiento, hinchazón de las manos, tobillo o pie (edema).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Glucemix® y metformina:

• Frecuentes: temblor, dolor de cabeza, mareos.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Glucemix® y una sulfonilurea:

• Frecuentes: temblor, dolor de cabeza, mareos, debilidad.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Glucemix® y una glitazona:

• Frecuentes: aumento de peso, hinchazón de manos, tobillos o pies (edema).

• Poco frecuentes: dolor de cabeza.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Glucemix® e insulina (con o sin metformina):

• Frecuentes: dolor de cabeza, escalofríos, náuseas, disminución de la glucosa en sangre, flatulencia, pirosis.

• Poco frecuentes: diarrea, flatulencia.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Glucemix®con metformina y una sulfonilurea:

• Frecuentes: mareos, temblor, debilidad, sudoración excesiva.

Si alguno de estos le afecta de forma importante, dígale a su médico.

Algunos pacientes han experimentado otros efectos adversos, mientras tomaban Glucemix®, solo o en combinación con otro medicamento antidiabético:

• Erupción cutánea con picazón, exfoliación en algunas áreas de la piel o ampollas.

Si alguno de estos le afecta de forma importante, dígale a su médico.

Si usted nota cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

¿Cómo conservar Glucemix®?

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 150 MESA DE ENTRADAS

3 0 3 3

Presentaciones
Envases conteniendo 4, 7, 28 y 56 comprimidos.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.649

®Marca Registrada

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

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

BPL: 18/12/2013

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

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA 3033

A.N.M.A.T. FOLIO 206 MESA LE EN SAL

GLUCEMIX®

VILDAGLIPTIN

50 mg

Comprimidos

Venta bajo receta **Industria Suiza**

Fórmula
Cada comprimido contiene:

Vildagliptin.....50 mg

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

Posología
Según prescripción medica

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

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 56.649

Contenido
Envase conteniendo 28 comprimidos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

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

Lote N°: Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11523
Apoderado

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 4, 7 y 56 comprimidos solo se diferencian en su contenido.