



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-54476294- APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-54476294- -APN-DGA#ANMAT 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GALVUS / VILDAGLIPTIN; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / VILDAGLIPTIN 50 mg; aprobada por Certificado N° 54.354.

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 N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GALVUS / VILDAGLIPTIN; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / VILDAGLIPTIN 50 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2020-67383576-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-67383722-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.354, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-54476294- -APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

GALVUS®

VILDAGLIPTIN

Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Suiza/Española

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

Galvus® 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**

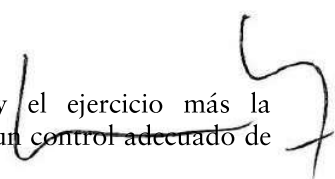
- Con metformina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con metformina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia,

- 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.

IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apoderado

Galvus® 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.

Galvus® 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/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 insulínico 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. La administración de dosis diarias de vildagliptin de 50 mg a 100 mg a pacientes con diabetes de tipo 2 mejoró considerablemente los marcadores de la función de las células β . [26]. 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 glucagón en función de la glucosa.

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

El incremento del cociente insulina/glucagón, 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 lipemia post-prandial, aunque sin relación alguna con el efecto mejorador, que vildagliptin ejerce sobre la función de los islotes a través de la incretina.

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 (área bajo la curva-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 individuos sanos, la depuración plasmática total y la depuración renal de vildagliptin son de 41 L/hora y 13 L/hora, respectivamente. La vida media de eliminación tras la administración intravenosa es, en promedio, de unas 2 horas. La vida media de eliminación tras la administración oral es 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 el Área Bajo la Curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo (ABC) aumentan de forma prácticamente proporcional a las dosis en el intervalo terapéutico.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores a 18 años de edad)

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

En los individuos sanos de edad avanzada (≥ 70 años), la exposición general a vildagliptin (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 DPP-4 con vildagliptin en los grupos etéreos estudiados.

Género

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

Obesidad

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

Grupos étnicos

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

Insuficiencia renal

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

al de los pacientes con insuficiencia renal grave. Las concentraciones de LAY151 a la de los 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).

Insuficiencia hepática

Se estudió el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de vildagliptin 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 vildagliptin (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 vildagliptin fue ~30%, que no reviste interés clínico. No hubo correlación alguna entre la gravedad de la insuficiencia hepática y los cambios observados en la exposición a vildagliptin.

El uso de vildagliptin 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 (LSN).

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, con una sulfonilurea, con una tiazolidindiona, con insulina, o en combinación triple con metformina y una sulfonilurea como indican las reducciones clínicamente relevantes de HbA_{1c} desde el nivel basal hasta la valoración final del estudio (ver Tabla 1) (1, 27,47).

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).

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

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

vildagliptin y metformina (0,2%). [60]. 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 $\geq 10,0\%$. Los pacientes descendieron de peso en todas las ramas, registrándose 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 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 HbA_{1c} 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).

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)

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=104)	8,2	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2301: Vildagliptin 50 mg 1 vez al día (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2384: Vildagliptin 50 mg 2 veces al día (N=84)	8,3	-0,5	-0,5* (-0,9; -0,1)
Estudio 2384: Vildagliptin 50 mg 1 vez al día (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)

*p<0,05 frente a placebo

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

Estudio 2303: Vildagliptin 50 mg 2 veces al día + metformina (N=143)	8,4	-0,5	-0,7* (-1,0; -0,5)
Estudio 2303: Vildagliptin 50 mg 1 vez al día + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
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: Vildagliptin 50 mg 2 veces por día + insulina (N= 125)	8,5	-0,5	-0,3* (-0,5; -0,0)

Novartis Argentina S.A.

IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

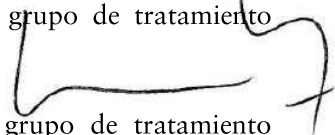
Estudio 23135: Vildagliptin 50 mg 2 veces por día + insulina (N= 125)	8,8	-0,8	-0,7*(-0,9;-0,5)
Estudio 23152: Vildagliptin 50 mg 2 veces por día + metformina + glimpirida (N= 152)	8,8	-1,0	-0,8*(-1,0;-0,5)

*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 evaluar el efecto de vildagliptin 50 mg 2 veces al día (N = 128) en comparación con placebo (N=126) sobre la función de eyección ventricular izquierda. Vildagliptin no se asoció con un cambio en la función del ventrículo izquierdo o con un empeoramiento de la falla cardíaca preexistente. Los eventos cardiovasculares adjudicados fueron equilibrados en general. Se reportó un número ligeramente mayor de eventos cardíacos en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional NYHA III tratados con vildagliptin en comparación con placebo. Sin embargo, hubo desequilibrios iniciales del riesgo cardiovascular favoreciendo a la rama placebo y el número de eventos fue bajo, lo que impide establecer conclusiones firmes. Vildagliptin disminuyó significativamente la HbA1c 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.

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de cinco años (VERIFY) en pacientes con diabetes tipo 2 para evaluar la durabilidad de una terapia de combinación temprana con vildagliptina y metformina (N = 998) contra la monoterapia inicial con metformina estándar de atención seguido de la combinación con vildagliptina (grupo de tratamiento secuencial) (N = 1003) en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2. El inicio de un régimen de combinación temprana de vildagliptina 50 mg dos veces más metformina dio como resultado una reducción estadísticamente y clínicamente significativa en el riesgo relativo de "tiempo hasta el fracaso del tratamiento inicial confirmado" (valor de HbA1c \geq 7%) frente a la monoterapia con metformina en pacientes sin tratamiento previo, con DM2 durante los 5 años de duración del estudio. La incidencia de fracaso del tratamiento inicial (valor de HbA1c \geq 7%) fue de 429 (43.6%) pacientes en el grupo de tratamiento combinado y 614 (62.1%) pacientes en el grupo de tratamiento secuencial (HR [IC 95%]: 0.51 [0.45, 0.58]; p <0 · 001).

Se observó una HbA1c constantemente más baja con el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de tratamiento secuencial durante toda la duración del estudio. Un enfoque de tratamiento combinado temprano con



Novartis Argentina S.A.
 IF-2020-34902679-APN-DGAFANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado

vildagliptina más metformina en pacientes con diabetes tipo 2 recientemente diagnosticada mejoró de manera significativa y consistente la durabilidad glucémica a largo plazo en comparación con el tratamiento secuencial. La incidencia de eventos adversos (EA) fue comparable entre los grupos de tratamiento (83.5% en el grupo de terapia de combinación temprana versus 83.2% en el grupo de tratamiento secuencial, respectivamente). La proporción de pacientes recién diagnosticados que experimentaron eventos de hipoglucemia en todo el estudio fue baja en ambos grupos de tratamiento (1.1% en el grupo de combinación temprana y 0.6% en el grupo de tratamiento secuencial). Ambos grupos de tratamiento informaron complicaciones microvasculares o macrovasculares en una proporción comparable de pacientes (30.5% de los pacientes en el grupo de combinación temprana, y 33.1% de los pacientes en el grupo de tratamiento secuencial). El perfil general de seguridad y tolerabilidad fue similar entre los enfoques de tratamiento, sin resultados de seguridad inesperados reportados.

Riesgo cardiovascular

Se realizó un meta-análisis de eventos cardiovasculares adjudicados de forma independiente y prospectiva procedentes de 37 estudios clínicos de Fase III y fase IV correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados de hasta más de 2 años de duración. Involucró a 9599 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con vildagliptin 50 mg una vez al día o 50 mg dos veces al día y demostró que el tratamiento con vildagliptin no se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de valoración compuesto de eventos cardio vasculares incluyendo 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 0,824 (intervalo de confianza del 95% intervalo 0,61 a 1,11)] respaldando la seguridad cardiovascular de vildagliptin. Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptin (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de los diferentes tipos de eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca (definida como insuficiencia cardíaca que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los pacientes tratados con vildagliptin (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC 95%: 0,68; 1,70), que indica que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptin.

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

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

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

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

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

Novartis Argentina S.A.

IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

Página 120 de 155

Tanto en monoterapia como asociado a metformina, una tiazolidinediona (TZD) o insulina (con o sin metformina), la dosis recomendada de Galvus® 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 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 (SU) , la dosis recomendada de Galvus® 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 Galvus® 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 Galvus® es 50 mg 1 vez al día (ver “Poblaciones especiales” dentro del apartado “Farmacocinética”).

Pacientes con insuficiencia hepática

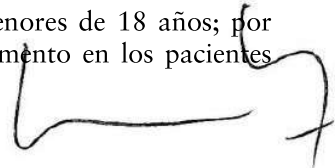
Galvus® no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática ni a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT o AST $>2,5$ veces el LSN (ver “ADVERTENCIAS” y “Farmacocinética”).

Pacientes pediátricos (menores a 18 años de edad)

No se han estudiado los efectos de Galvus® 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 (65 años de edad o mayores)

No se han observado diferencias de seguridad, tolerabilidad o eficacia general entre los pacientes mayores de 65 años, los pacientes mayores de 65 años y los pacientes



Galvus Argentina S.A.
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
#poderado

más jóvenes que tomaron Galvus®, 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.

Galvus® puede administrarse con o sin alimentos. (Ver “Farmacocinética”).

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 tarde.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

General

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

PRECAUCIONES

Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática

Galvus® 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 LSN.

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 Galvus® para determinar los valores basales del paciente y repetirlos periódicamente cada 3 meses en el primer año y posteriormente en forma periódica. Los pacientes que presenten cifras elevadas de transaminasas deben ser objeto de una segunda prueba de función hepática para confirmar el resultado, así como de un seguimiento posterior con pruebas frecuentes de función hepática hasta que las cifras se normalicen. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Galvus® si la elevación de AST o ALT es igual o superior a 3 veces el LSN en forma persistente.

Novartis Argentina S.A.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

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

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

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 Galvus® en dichos pacientes.

Interacciones

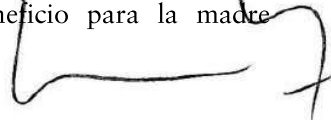
Vildagliptin tiene escasa capacidad de interacción farmacológica. No es un sustrato del citocromo P450 (CYP) y no inhibe ni induce las formas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas formas.

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 Galvus® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre sobrepase los potenciales riesgos para el feto.



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

Lactancia

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

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto en la fertilidad humana con Galvus®.

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.

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 pivotaes 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 de protocolo)

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

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

Tabla 2


Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron Galvus® 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



Novartis Argentina S.A.

IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Página 125 de 155

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 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 Galvus® y metformina ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 3

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

Galvus® 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 vildagliptin 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 Galvus® 50 mg en combinación con una sulfonilurea en estudios doble ciego (N=170)

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 Galvus® 50 mg administrada 1 vez al día, y de +1,3 Kg, con la dosis de Galvus® 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

Novartis Argentina S.A.

IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Página 127 de 155

Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus® 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

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 Galvus® 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 + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo placebo+ metformina + glimepirida.



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado

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 vildagliptin y de -0,1 Kg en el grupo de placebo).

Tabla 7

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

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

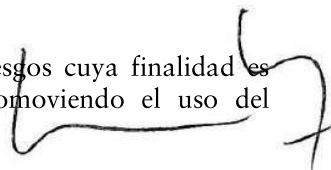
Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura - Experiencia post-marketing (Frecuencia desconocida)

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

- Hepatitis, que revertía al retirar el tratamiento (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).
- Urticaria, ampollas y lesiones cutáneas exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis
- Artralgia, a veces severa.

Información para profesionales médicos

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



SOBREDOSIFICACIÓN

Novartis Argentina S.A.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

Signos y síntomas

En sujetos sanos (siete a catorce sujetos por grupo de tratamiento), Galvus® 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 LSN). Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos, y un aumento del LSN 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

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

*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 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° 54.354

®Marca Registrada

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Farmaceutica S.A. - Barberà del Vallès, Barcelona, España.

Novartis Argentina S.A.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 13-Jul-2020

Tracking Number: N/A



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-54476294- -APN-DGA#ANMAT prospecto producto GALVUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.07 09:04:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.07 09:04:35 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GALVUS®

VILDAGLIPTIN

Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Suiza/Española

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar GALVUS®.
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.
Este medicamento ha sido 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.

Fórmula

Cada comprimido de Galvus® 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 Galvus® y para qué se utiliza?

Antes y durante el tratamiento con Galvus®

Forma de utilizar Galvus®

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Galvus®?

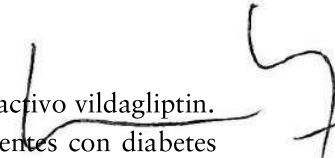
Presentaciones

¿Qué es Galvus® y para qué se utiliza?

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

Galvus® 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.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

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 glucagón.

La insulina es una sustancia que ayuda a disminuir el nivel de azúcar en la sangre, especialmente después de las comidas. El glucagón es otra sustancia que promueve la producción de azúcar por el hígado, provocando que el azúcar en sangre aumente. El páncreas produce estas 2 sustancias.

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

Su médico le recetará Galvus®, 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 esté en tratamiento con Galvus®.

Pregúntele a su médico si usted tiene alguna duda sobre el por qué le recetaron este medicamento.

Antes y durante el tratamiento con Galvus®

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

No tome Galvus®

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

Tenga especial cuidado con Galvus®


Si padece alguna de éstas situaciones, informe a su médico antes de tomar Galvus®.

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

Supervisión de su tratamiento con Galvus®

Su médico debe asegurarse de llevar a cabo las siguientes pruebas:

- Azúcar en sangre y orina con regularidad.
- Comprobar la función hepática:
 - Al comienzo del tratamiento.



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
#Aprobado

- Cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y, posteriormente, con regularidad.

-Si su médico discontinúa tratamiento con Galvus®, debido a problemas en su hígado, nunca comience el tratamiento con Galvus® nuevamente.

Galvus® y pacientes pediátricos/adolescentes (menores de 18 años)

No hay información disponible sobre el uso de Galvus® en niños y adolescentes (menores de 18 años).

El uso de Galvus® en estos pacientes no se recomienda.

Galvus® y pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Galvus® puede ser utilizado por pacientes de edad avanzada.

Toma de otros medicamentos (interacciones con otros medicamentos, incluidos los medicamentos biológicos y las vacunas).

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

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

Galvus® puede ser administrado con o sin comida.

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 Galvus® durante el embarazo.

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

Madres en período de lactancia

No amamante durante el tratamiento con Galvus®.

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

Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar Galvus® durante la lactancia.



Información importante sobre algunos de los componentes de Galvus®

Novartis Argentina S.A.
R-2020-34962679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobación

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

¿Cómo tomar Galvus®?

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

¿Cuánto hay que tomar?

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

La dosis habitual de Galvus® 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 Galvus®, ya sea solo o en combinación con otros antidiabéticos, según su estado.

¿Cuándo y cómo tomar Galvus®?

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

Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua.

¿Por cuánto tiempo debo tomar Galvus®?

Siga tomando Galvus® 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.

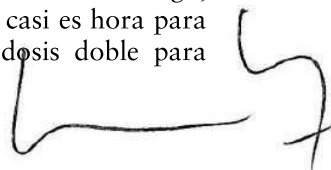
Si su médico le dijo que discontinuara su tratamiento con Galvus®, debido a problemas en el hígado, nunca vuelva a retomar el tratamiento con Galvus®.

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

Si se olvida de tomar Galvus®

Si se olvida de tomar Galvus®, 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.

Si toma más Galvus® del que debiera



Novartis Argentina S.A.

IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apoderado

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Galvus®, 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

Como todos los medicamentos, Galvus® puede producir efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

Galvus® puede tener algunos efectos adversos en ciertas personas.

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

Algunos de los síntomas necesitan atención médica inmediata:

Debe dejar de tomar Galvus® 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 que produce inflamación llamada "angioedema").
- Piel y/u ojos amarillos, náuseas, pérdida del apetito, orina oscura (posibles síntomas de problemas hepáticos).
- • Dolor intenso en la parte superior del estómago (posible síntoma de inflamación del páncreas) Dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, confusión, irritabilidad, hambre, frecuencia cardíaca rápida, sudoración, nerviosismo (posibles síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre conocido como "hipoglucemia").

Otros efectos adversos:

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

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 Galvus® solo:

- *Frecuente:* mareo.

Novartis Argentina S.A.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
#autorizado

- *Poco frecuentes*: dolor de cabeza, estreñimiento, hinchazón de las manos, tobillos o pies (edema).

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

- *Frecuentes*: temblores, dolor de cabeza, mareos.

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

- *Frecuentes*: temblores, dolor de cabeza, mareos, debilidad.

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

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

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

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

Si alguno de éstos le afecta de forma importante, dígame a su médico.

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


- Erupción cutánea con picazón, exfoliación en algunas áreas de la piel o ampollas, dolor articular.

Si alguno de éstos le afecta de forma importante, dígame a su médico.

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

¿Cómo conservar Galvus®?

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

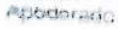


Mantener fuera del alcance y la vista de los niños Novartis Argentina S.A.

IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Página 138 de 155 

Presentaciones

Envases conteniendo 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°
54.354

®Marca Registrada

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Farmacéutica S.A. - Barberà del Vallès, Barcelona, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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


www.novartis.com.ar



Este Medicamento es Libre de Gluten.

BPL: 13-Jul-2020

Tracking Number: N/A



Novartis Argentina S.A.
IF-2020-54902679-APN-DGA#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-54476294- -APN-DGA#ANMAT Información para el paciente producto GALVUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.07 09:05:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.07 09:05:03 -03:00