



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"
M. NOCIANO

DISPOSICIÓN Nº **5807**

BUENOS AIRES, **02 OCT 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015610-12-7 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GALVUS / VILDAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

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.

(Handwritten signature)



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

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

DISPOSICIÓN N° 5807

Que a fojas 448 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GALVUS / VILDAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg, aprobada por Certificado N° 54.354 y Disposición N° 0754/08, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 372 a 446.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0754/08 los prospectos autorizados por las fojas 372 a 396, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.354 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN N°

5807

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015610-12-7


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

DISPOSICIÓN N°

5807

js

G

5



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5807**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.354 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: GALVUS / VILDAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0754/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018157-07-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6141/11.-	Prospectos de fs. 372 a 446, corresponde desglosar de fs. 372 a 396.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



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

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

DISPOSICIÓN Nº

a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización Nº 54.354 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de..... **02 OCT 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-015610-12-7

DISPOSICIÓN Nº

js

5807

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

5807
ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

GALVUS®
VILDAGLIPTIN
Comprimidos
Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Vildagliptin.....50 mg

Excipientes: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio.....C.S.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral. Código ATC A10B H02.

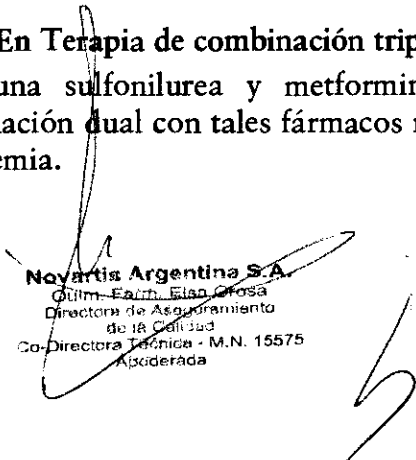
INDICACIONES

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, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la SU no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia,
 - Con una tiazolidindiona, 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.
Quím. Fabr. El Bosque
Directora de Asesoramiento
de la Ciudad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Aspoderada

1


Novartis Argentina S.A.
Frm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5807



ORIGINAL

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

Farmacodinamia

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

La administración de vildagliptin produce una inhibición rápida y completa de la actividad de la DPP 4. En los pacientes con diabetes de tipo 2, la administración de vildagliptin inhibió la actividad de la enzima DPP 4 durante un período de 24 horas. Dicha inhibición de DPP 4 aumentó las concentraciones endógenas, post-prandiales y en ayunas, de las hormonas incretinas GLP 1 (péptido 1 glucagonoide) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa).

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

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

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

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

El incremento del cociente insulina/glucagon, que tiene lugar durante la hiperglucemia debido al aumento de la concentración de las hormonas incretinas, hace que se reduzca la producción de glucosa hepática 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

Novartis Argentina S.A.
Quiro Farm. Elsa Orosa
Directora de Asesoramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Acreditada

2

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

gástrico. Por otro lado, se ha observado una disminución de la lipídemia postprandial, aunque sin relación alguna con el efecto mejorador, que vildagliptin ejerce, sobre la función de los islotes a través de la incretina.

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 una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día. Más de 5000 hombres y más de 4000 mujeres recibieron 50 mg una vez al día o 100 mg diarios de vildagliptin. Más de 1900 pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin una vez al día o 100 mg al día eran ≥ 65 años de edad. En estos estudios, vildagliptin se administró en monoterapia a pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo o como tratamiento de combinación a pacientes no controlados adecuadamente con otros medicamentos antidiabéticos.

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

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

En un estudio controlado, doble ciego, de 52 semanas, (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 una 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 dos veces al día) fue comparado con pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes inadecuadamente controlados con metformina. La reducción de HbA_{1c} media desde el basal de 8,4% fue del -0,9% en la rama con vildagliptin + metformina y del -1,0% en la rama de pioglitazona agregada a metformina. El descenso de HbA_{1c} desde el basal $>9\%$ fue mayor (-1,5%) en los dos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibieron la pioglitazona agregada a la metformina presentaron un aumento de peso de 1,9 Kg. Los que recibieron vildagliptin agregado a la metformina aumentaron 0,3 Kg. En la extensión a 28 semanas, la reducción de la HbA_{1c} y las diferencias de peso se mantuvieron.

En un estudio a largo plazo de hasta 2 años (LAF 2308) vildagliptin (100 mg al día) fue comparado con glimepirida (hasta 6 mg al día) en pacientes tratados con metformina. Luego de 1 año, la reducción de HbA_{1c} media fue del -0,4% para los pacientes con vildagliptin + metformina y del -0,5% para los que recibieron

5807
ORIGINAL



glimpirida + meformina. El cambio en el peso fue de -0,2 Kg para vildagliptin versus +1,6 Kg para glimepirida. La incidencia de hipoglucemia fue significativamente menor en el grupo de vildagliptin (1,7%) que en el de glimepirida (16,2%). Al final del estudio (2 años) las HbA_{1c} fueron similares a los valores basales de ambos grupos de tratamiento y se mantuvieron los cambios en el peso y las diferencias en la hipoglucemia.

En un estudio a largo plazo de 2 años, (LAF 2310), vildagliptin (50 mg dos veces al día) fue comparado con glicazida (hasta 320 mg/día). Después de 2 años, la reducción de HbA_{1c} media fue del -0,5% para 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 doble ciego, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración, vildagliptin (50 mg una 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 el placebo (las reducciones de los pacientes del grupo del placebo con disfunción renal moderada o grave fueron de -0,21% o de -0,32%, respectivamente, con respecto a los valores iniciales medios).

En un estudio de 24 semanas de duración (LMF237A2302) se evaluó la eficacia de la asociación de dosis fijas de vildagliptin y metformina (con un ajuste gradual de la dosis hasta 50 mg/500 mg dos veces al día o 50 mg/1000 mg dos 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 dos veces al día redujo la concentración de HbA_{1c} un -1,82%, mientras que la asociación de 50 mg de vildagliptin y 500 mg de metformina dos veces al día la redujo un -1,61%, con respecto a un valor inicial del 8,6%. La disminución de la concentración de HbA_{1c} fue más importante en los pacientes que tenían un valor inicial $\geq 10,0\%$. Los pacientes descendieron de peso en todas las ramas, registrándose una reducción media de -1,2 Kg con las dos asociaciones de vildagliptin y metformina. La incidencia de hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (0% con las asociaciones de vildagliptin y metformina y 0,7% con cada monoterapia).

En un estudio doble ciego, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración, vildagliptin (50 mg una 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 el placebo (las reducciones de los pacientes del grupo del placebo con disfunción renal moderada o grave fueron de -0,21% o de -0,32%, respectivamente, con respecto a los valores iniciales medios).

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

Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Elsa Grossa
Directora de Asesoramiento
de la Comisión
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Aptoderada

4

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios

580 7



ORIGINAL

asociación de vildagliptin (50 mg dos 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 el placebo, partiendo de una concentración media inicial de HbA_{1c} de 8,8%, fue del -0,72%. En los subgrupos que recibieron insulina con o sin metformina, la reducción media, ajustada por el 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 +0,2Kg y -0,7Kg en los grupos de vildagliptin y placebo, respectivamente.

Se efectuó un estudio comparativo con placebo en 318 pacientes, aleatorizado, doble ciego y de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la asociación de vildagliptin (50 mg dos veces al día) con metformina (≥ 1500 mg al día) y glimepirida (≥ 4 mg al día). En comparación con el 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 dos veces al día (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2301: Vildagliptin 50 mg una vez al día (N=104)	8,2	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2384: Vildagliptin 50 mg dos veces al día (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
Estudio 2384: Vildagliptin 50 mg una vez al día (N=84)	8,3	-0,5	-0,5* (-0,9; -0,1)

* $p < 0,05$ frente a placebo

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Gross
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Apoderada

5

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

580
ORIGINAL**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: Vildagliptin 50 mg 2 veces por día + insulina (N= 125)	8,5	-0,5	-0,3* (-0,5; -0,0)
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 + glimepirida (N= 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)

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

Propiedades Farmacocinéticas**Linealidad**

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

Absorción

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

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Grossi
Directora de Registración
de la Gerencia
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
ABR0000000

6

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5807
ORIGINAL



pico de concentración plasmática hasta las 2,5 horas. Sin embargo, la magnitud del cambio no es clínicamente significativa, por ello Galvus® puede administrarse con o sin comida. La biodisponibilidad absoluta es del 85%.

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

Distribución

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

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptin en el ser humano; da cuenta del 69% de la dosis. El principal metabolito, LAY151, es farmacológicamente inactivo y el producto de la hidrólisis del grupo ciano, representa el 57% de la dosis, seguido por el producto de la hidrólisis amídica (4% de la dosis). La DPP 4 contribuye parcialmente a la hidrólisis de vildagliptin, como se ha constatado en un estudio *in vivo* en el que se utilizaron ratas con deficiencia de DPP 4. Vildagliptin no es metabolizada en grado cuantificable alguno por las enzimas del citocromo P450. Por ello, no es probable que vildagliptin afecte al aclaramiento metabólico de medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados por las isoenzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5.

Estudios *in vitro* han demostrado que vildagliptin no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450. En consecuencia, no es previsible que el aclaramiento metabólico de vildagliptin se vea afectado por la administración concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores de las enzimas del CYP450.

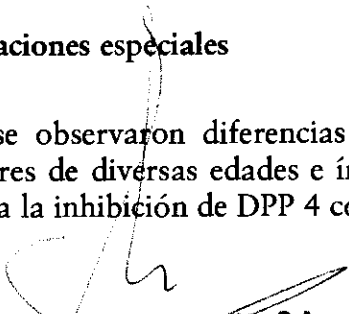
Excreción y eliminación

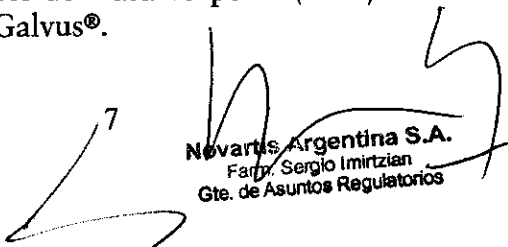
Tras la administración oral de [14 C]-vildagliptin, aproximadamente el 85% de la dosis se elimina por vía renal y el 15% de la dosis se recupera en las heces. La eliminación renal de vildagliptin inalterada representa el 23% de la dosis que se administra por vía oral. Tras la administración intravenosa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

Poblaciones especiales

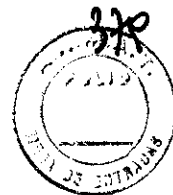
Sexo

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


Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Elisa Orosa
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Acreditada


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5/8

**ORIGINAL**

Obesidad

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

Insuficiencia hepática

Se estudió el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Galvus® 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 Galvus® (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 Galvus® 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 Galvus®.

Insuficiencia renal

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

Ancianos

En los individuos sanos de edad avanzada (≥ 70 años) la exposición general a Galvus® (100 mg una vez al día) fue un 32% más elevada (con un aumento del 18% en la concentración plasmática máxima) que en los individuos sanos más jóvenes (de entre 18 y 40 años de edad). Se considera que dichos cambios no revisten interés clínico. La edad no afectaba la inhibición de DPP4 con Galvus® en los grupos de edades estudiados.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupo étnico

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

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Croca
Dirección de Asesoramiento
de la Calidad
C/O. Dirección Técnica / M.H. 18575
Apo. 18575

8

Novartis Argentina S.A.
Fam. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5807



ORIGINAL

Datos de toxicidad preclínica

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

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

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

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

Estudios de fertilidad y de desarrollo embrionario inicial en ratas no mostraron evidencias de trastornos de la fertilidad, del desarrollo reproductivo o del desarrollo embrionario inicial debidos a vildagliptin. La toxicidad embriofetal se evaluó en ratas y conejos. En ratas se observó un aumento de la incidencia de costillas onduladas asociado a una reducción en los parámetros del peso corporal de la madre; la dosis sin efecto fue de 75 mg/Kg (10 veces la exposición en humanos). En conejos, se detectaron disminuciones del peso fetal medio y cambios en el esqueleto indicativos de retrasos en el desarrollo solamente en casos de toxicidad materna grave; la dosis sin efecto fue de 50 mg/Kg (9 veces la exposición en humanos). En ratas se realizó un estudio de desarrollo pre y post-natal. Solamente se observaron hallazgos asociados a toxicidad materna a dosis ≥ 150 mg/Kg que incluyeron una disminución transitoria del peso corporal y una reducción de la actividad motora en la generación F1.

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

Vildagliptin no fue mutágena en diversos estudios de mutagénesis, incluidos la prueba de Ames de retromutación bacteriana y un estudio de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. El estudio de micronúcleos de médula ósea en ratas y ratones que recibieron el fármaco por vía oral no puso de manifiesto ningún potencial clastógeno ni aneuploidógeno hasta los 2000 mg/Kg, que es una exposición unas 400 veces mayor que la exposición máxima humana. Una microelectroforesis de células

5807
ORIGINAL



individuales de hígado de ratón en gel de agarosa (*comet assay*) tras la administración de la misma dosis *in vivo* también dio resultados negativos.

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

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

La dosis recomendada de Galvus® es de 100 mg al día en terapia de combinación triple con metformina y una sulfonilurea.

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

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

No se recomiendan dosis superiores a 100 mg.

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.

Galvus® puede administrarse con o sin alimentos.

Pacientes con insuficiencia hepática

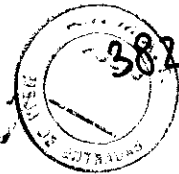
Galvus® no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática ni a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT o AST >3 veces el límite superior normal (ver "ADVERTENCIAS" y "Propiedades Farmacodinéticas").

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Grösa
Directora de Registro
de la Calidad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Acreditada

10

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

580

**ORIGINAL****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 (ERT) en hemodiálisis la dosis recomendada de Galvus® es 50 mg una vez al día (ver "Poblaciones especiales" dentro del apartado "Propiedades farmacocinéticas").

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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

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.

Otros

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

PRECAUCIONES**Insuficiencia hepática**

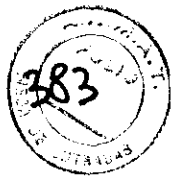
Galvus® no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática ni a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, tengan elevaciones de ALT ó AST > 3 veces el límite superior normal.

Novartis Argentina S.A.
Quim. Fárm. Elsa Orosa
Directora de Asesoramiento
de la Ciudad
Co-Directora Técnica • M.N. 15575

11

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gts. de Asuntos Regulatorios

5807



ORIGINAL

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 la función hepática para confirmar el resultado, así como de un seguimiento posterior con pruebas frecuentes de la función hepática hasta que las cifras se normalicen. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Galvus® si la elevación de AST o ALT es igual o superior a tres veces el límite superior de lo normal (LSN) en forma persistente.

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

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

Insuficiencia cardiaca

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

Trastornos de la piel

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

Interacciones

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

Combinación con pioglitazona, metformina y gliburide

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

Novartis Argentina S.A.
Quím. Fábri. Elea Group
Dirección de Asesoramiento
de la Calidad
C/Oligosac
M.N. 15575

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5807



ORIGINAL

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

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

Combinación con amlodipina, ramipril, valsartán o simvastatina

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

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Grossa
Directora de Asesoramiento
en la Calidad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
AR00000000

13

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5807



ORIGINAL

encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria.

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

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

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

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

Monoterapia

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

En los estudios en monoterapia se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia, en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptin dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron ya sea el fármaco de comparación o bien el 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 una vez al día (n=409) o dos veces al día (n=1373) como monoterapia en estudios doble ciego.

Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Elsa Crocchia
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Acreditada

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5807



ORIGINAL

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 una vez al día más metformina debido a reacciones adversas, comparado a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptin dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin asociada a la metformina (0,9%), en los pacientes tratados dos veces al día con 50 mg de vildagliptin asociada a la metformina (0,5%) y en los que recibieron el 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® una vez al día (n=233) o dos veces al día (n=183) asociado a metformina en estudios doble ciego

Galvus® en terapia de combinación dual con metformina

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente 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 combinado con metformina.

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

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Elsa Orosa
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica M.N. 15575
Añoderada

15

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios

5807



ORIGINAL

Combinación con una sulfonilurea

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

En los estudios clínicos, la incidencia de hipoglucemia al añadir 50 mg diarios de vildagliptin a glibeprida fue del 1,2% frente al 0,6% para placebo + glibeprida. 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 glibeprida (-0,1 Kg y -0,4 Kg para vildagliptin y placebo, respectivamente).

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

Frecuentes 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 una 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 dos veces al día más pioglitazona o bien el placebo más pioglitazona.

En los estudios clínicos no se notificaron eventos hipoglucémicos en los pacientes que recibieron la asociación de 50 mg de vildagliptin una vez al día más 45 mg de pioglitazona, la hipoglucemia fue poco frecuente en el grupo de 50 mg de vildagliptin dos 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 al placebo fue de +0,1 Kg, con la dosis de Galvus® 50 mg administrada una vez al día, y de +1,3 Kg, con la dosis de Galvus® 50 mg administrada dos veces al día.

Al añadir vildagliptin a un tratamiento con la dosis máxima recomendada de pioglitazona (45 mg una vez al día), la incidencia de edema periférico fue del 8,2% con la dosis de 50 mg administrada una vez al día y del 7,0% con esta misma dosis administrada dos veces al día, frente al 2,5% con la pioglitazona sola. Al añadir vildagliptin a la 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 la pioglitazona sola (del 3,5% con 50 mg una vez al día y del 6,1% con 50 mg dos veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona).

Tabla 5

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes Aumento de peso

Trastornos vasculares

Frecuentes Edema periférico

Combinación con insulina

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

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

Tabla 6

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente Cefalea, escalofríos

Trastornos gastrointestinales

Frecuente Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico

Poco frecuente Diarrea, flatulencia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente Disminución de la glucemia



ORIGINAL

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.

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 del 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 del placebo)

Tabla 7

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente Mareos, temblores

Trastornos generales y en el lugar de la administración

Frecuente Astenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente Hipoglucemia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente Hiperhidrosis

Experiencia post-marketing

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

La información sobre la sobredosis de vildagliptin es limitada.

Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis a partir de un estudio de tolerabilidad con dosis crecientes de Galvus® en voluntarios sanos durante 10 días. Con 400 mg se observaron tres casos de dolor muscular y



casos individuales de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y un aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfokinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina. Otros tres sujetos experimentaron edema en los pies, con parestesia en dos casos. Tras interrumpir la administración del medicamento en estudio, todos los síntomas y los valores de laboratorio anormales se resolvieron sin necesidad de tratamiento.

Tratamiento

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

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.

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

Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.

Contenidos del prospecto para el paciente

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

1. ¿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.

ORIGINAL

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 desencadena la producción de azúcar por el hígado, provocando que el azúcar en sangre aumente. El páncreas produce estas dos 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 está en tratamiento con Galvus®.

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

2. Antes de tomar Galvus®

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 Galvus®

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

Tenga especial cuidado con Galvus®

- 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.
- Galvus® no es un sustituto de la insulina. Por lo tanto, no debería recibir Galvus® 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 Galvus®.

Supervisión de su tratamiento con Galvus®

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

- Azúcar en sangre y orina con regularidad
- Comprobar la función hepática:

Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Elsa Orsola
Directora de Aseguramiento
de la Calidad
Co-Directora Técnica - M.N. 15576
Apoderada

20

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

580



ORIGINAL

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

Administración de Galvus® con alimentos y bebidas

Galvus® puede ser administrado con o sin comida.

Galvus® y pacientes ancianos

Galvus® puede ser utilizado por pacientes ancianos.

Galvus® y pacientes pediátricos

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

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 Galvus®

Galvus® 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 Galvus®.

Toma de otros medicamentos

Novartis Argentina S.A.
Quim. Farm. Eleg. Orsá
Directora de Asesoramiento
de la Ciudad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Apendurada

21

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5807



ORIGINAL

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

3. ¿Cómo usar Galvus®?

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 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 una vez al día (mañana). La dosis de 100 mg se debe tomar como 50 mg dos 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 una vez al día) o por la mañana y por la noche (50 mg dos 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 periodo 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.

5807

ORIGINAL



Si toma más Galvus® del que debiera

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.

4. Posibles efectos adversos

Galvus® puede tener algunos efectos secundarios en ciertas personas.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban Galvus®, solo 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 llamada "angioedema").
- Piel y ojos amarillos, náuseas, pérdida del apetito, orina de color claro (posibles síntomas de problemas hepáticos).
- Dolor intenso parte superior del estómago (posible signo de inflamación del páncreas).

Otros efectos secundarios:

Efectos secundarios 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:

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

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

- Frecuentes: temblor, dolor de cabeza, mareos.

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

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

Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Blas Crosa
Directore de Asesoramiento
de la Ciudad
de Buenos Aires - M.N. 15575
Abadía

23

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

5807

385

ORIGINAL

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 la glucosa en la sangre, flatulencia, pirosis.
- Poco frecuentes: diarrea, flatulencia.

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

- Frecuentes: mareos, temblor, debilidad, bajo nivel de glucosa (azúcar) en la sangre, sudoración excesiva

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

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

- Erupción cutánea con picazón, exfoliación de la piel localizada o ampollas.
- Si alguno de estos 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.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91 y 98 comprimidos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Novartis Argentina S.A.
Quím. Farm. Elío Orosa
Directora de Asesoramiento
de la Ciudad
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
Buenos Aires

24

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios




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 Jeronic – Químico, Farmacéutico.

Última revisión: CDS 24/02/2012



Novartis Argentina S.A.
Quim. Patricia Grossa
Directora de Asesoramiento
en la Gestión
Co-Directora Técnica - M.N. 15575
APREX/PAJ



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios