



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICION N° **6080**

BUENOS AIRES, 07 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012017-11-9 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 MET / VILDAGLIPTIN - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA 850 mg y VILDAGLIPTIN 50 mg - METFORMINA 1000 mg, aprobada por Certificado N° 54.507.

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 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

MD



DISPOSICIÓN N° 6080

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 205 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 MET / VILDAGLIPTIN - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo VILDAGLIPTIN 50mg y METFORMINA 850mg; VILDAGLIPTIN 50mg y METFORMINA 1000mg, aprobada por Certificado N° 54.507 y Disposición N° 2671/08, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 30 a 98.



DISPOSICIÓN N° 6080

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2671/08 los prospectos autorizados por las fojas 30 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

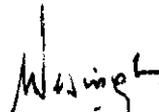
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.507 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012017-11-9

DISPOSICIÓN N° 6080

nc


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





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6.0.8.0**.. a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.507 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 MET / VILDAGLIPTIN - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS conteniendo VILDAGLIPTIN 50mg y METFORMINA 850mg; VILDAGLIPTIN 50mg y METFORMINA 1000mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2671/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000635-08-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5568/10.-	Prospectos de fs. 30 a 98, corresponde desglosar de fs. 30 a 52.-

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
07 SEP 2011
54.507 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-012017-11-9

DISPOSICIÓN N° **6080**

nc

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

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

**GALVUS® MET
VILDAGLIPTIN / METFORMINA**Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta

Industria Suiza

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de GALVUS® MET 50/850 contiene:

Vildagliptin.....50 mg
 Metformina clorhidrato (correspondientes a 660 mg de metformina).....850 mg
 Excipientes: hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa,
 dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo.....c.s.

Cada comprimido recubierto de GALVUS® MET 50/1000 contiene:

Vildagliptin.....50 mg
 Metformina clorhidrato (correspondientes a 780 mg de metformina).....1000 mg
 Excipientes: hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa,
 dióxido de titanio, polietilenglicol 4000, talco, óxido de hierro amarillo.....c.s.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

Galvus® Met está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en pacientes que no pueden conseguir un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptin y metformina en comprimidos individuales.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES**Acción Farmacológica****Galvus® Met**

Galvus® Met combina dos antihiper glucémicos con modos de acción diferentes para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes de tipo 2: vildagliptin, un miembro de la clase de los inhibidores de la DPP 4 (dipeptidil-peptidasa 4), y el clorhidrato de metformina, que pertenece a la clase de las biguanidas.

No se han realizado estudios de eficacia clínica con Galvus® Met. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de cada uno de los componentes por separado ya está establecida y en estudios clínicos se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración simultánea de dichos componentes en forma separada. Tales estudios

clínicos permitieron confirmar el beneficio adicional de vildagliptin en pacientes afectados de diabetes de tipo 2 insuficientemente controlada con clorhidrato de metformina.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo en pacientes con diabetes de tipo 2 cuya hiperglucemia no lograba controlarse lo suficiente con la dosis máxima de clorhidrato de metformina en monoterapia, la adición de vildagliptin (50 mg una vez al día o 100 mg diarios repartidos en dos tomas) durante 24 semanas dio lugar a reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} y a un incremento de la proporción de pacientes que lograban una reducción de la HbA_{1c} de al menos el 0,7% en comparación con los pacientes que siguieron tomando solamente clorhidrato de metformina. La HbA_{1c} (%) basal media del grupo variaba entre el 8,3% (placebo más clorhidrato de metformina) y el 8,4% (en los dos grupos que recibieron vildagliptin y clorhidrato de metformina). Vildagliptin asociada con el clorhidrato de metformina dio lugar a reducciones medias adicionales estadísticamente significativas de la HbA_{1c} en comparación con el placebo (diferencias intergrupales del -0,7% al -1,1% con 50 mg y 100 mg de vildagliptin, respectivamente). La proporción de pacientes que lograron un descenso clínicamente significativo y firme de la HbA_{1c} (definido como un descenso igual o superior a un 0,7% respecto al valor basal) era significativamente más elevada en los dos grupos tratados con vildagliptin más clorhidrato de metformina (46% y 60%, respectivamente) que en el grupo que recibió clorhidrato de metformina más placebo (20%). Los pacientes tratados con la asociación de vildagliptin más clorhidrato de metformina no experimentaron cambios significativos de peso corporal respecto al basal. Al cabo de 24 semanas, tanto la tensión arterial sistólica como la diastólica habían descendido respecto a los valores basales en los grupos tratados con vildagliptin más clorhidrato de metformina. Las variaciones medias respecto a los valores basales fueron -2,0/-0,8 mm Hg, -3,5/-2,2 mm Hg y -0,8/-0,1 mm Hg en los pacientes que recibieron clorhidrato de metformina combinado con 50 mg de vildagliptin una vez al día, 50 mg de vildagliptin dos veces al día o placebo, respectivamente. La incidencia de efectos secundarios gastrointestinales variaba entre el 10% y el 15% en los grupos que recibieron vildagliptin más clorhidrato de metformina, frente al 18% en el grupo tratado con clorhidrato de metformina y placebo.

Se evaluó el efecto de vildagliptin combinada con clorhidrato de metformina en otro estudio clínico doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración en total (estudio de 12 semanas más la extensión de 40 semanas) en el que participaron 132 pacientes con diabetes de tipo 2 en tratamiento estable con clorhidrato de metformina (con dosis de entre 1500 mg y 3000 mg diarios). Con la adición de vildagliptin (50 mg una vez al día) al clorhidrato de metformina se obtuvo una reducción adicional estadísticamente significativa de la HbA_{1c} media (-0,6%) respecto al valor basal en comparación con el placebo más clorhidrato de metformina (+0,1%) al final del intervalo de estudio de 12 semanas (HbA_{1c} basal media del 7,7% y el 7,9%, respectivamente). De estos pacientes, 71 siguieron recibiendo tratamiento complementario con vildagliptin o placebo unas 40 semanas más (extensión doble ciego y controlada con placebo). Al cabo de 52 semanas, la variación media de la HbA_{1c} respecto al valor basal era significativamente mayor y constante en los pacientes tratados con vildagliptin (50 mg) más clorhidrato de

metformina que en los que siguieron tomando clorhidrato de metformina solo (diferencia intergrupala: -1,1%), lo cual evidencia un efecto duradero sobre el control de la glucemia. En cambio, en el grupo del clorhidrato de metformina más placebo, el control de la glucemia empeoró durante el estudio.

En un estudio de 24 semanas (LAF 2354) vildagliptin (50 mg dos veces al día) fue comparado con pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes inadecuadamente controlados con metformina. La reducción de HbA_{1c} media desde el basal de 8,4% fue del -0,9% en la rama con vildagliptin + metformina y del -1,0% en la rama de pioglitazona agregada a metformina. El descenso de HbA_{1c} desde el basal >9% fue mayor (-1,5%) en los dos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibieron la pioglitazona agregada a la metformina presentaron un aumento de peso de 1,9 Kg. Los que recibieron vildagliptin agregado a la metformina aumentaron 0,3 Kg. En la extensión a 28 semanas, la reducción de la HbA_{1c} y las diferencias de peso se mantuvieron.

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

Vildagliptin

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

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

Al aumentar las concentraciones endógenas de estas hormonas incretinas, vildagliptin potencia la sensibilidad de las células beta (β) a la glucosa, lo cual resulta en una mejor secreción de insulina glucoso-dependiente. El tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 con 50 ó 100 mg diarios mejoró significativamente los marcadores de la función de las células β . El grado de mejora de la función de dichas células depende del grado inicial de deficiencia; en los individuos no aquejados de diabetes (normoglucémicos), vildagliptin no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.

Al aumentar las concentraciones endógenas de GLP 1, vildagliptin potencia la sensibilidad de las células alfa (α) a la glucosa, y da lugar a una secreción de glucagón más apropiada para la glucosa. A su vez, la reducción del glucagón inadecuado durante las comidas atenúa la resistencia a la insulina.

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

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

Más de 15000 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en estudios clínicos controlados placebo o principio activo, con diseño de doble ciego y tratamiento de hasta más de 2 años de duración. En esos estudios, se administró vildagliptin en dosis diarias de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día a más de 9000 pacientes. Más de 5000 varones y más de 4000 mujeres recibieron 50 ó 100 mg de vildagliptin al día. De los pacientes tratados con 50 ó 100 mg diarios de vildagliptin, más de 1900 pacientes eran ≥ 65 años de edad. En esos estudios, vildagliptin se administró en monoterapia a pacientes con diabetes de tipo 2 nunca sin tratamiento farmacológico previo, o en politerapia a pacientes insuficientemente regulados con otros antidiabéticos.

En términos generales, vildagliptin mejoró el control glucémico cuando se administró en monoterapia o se utilizó asociada con clorhidrato de metformina, a juzgar por las reducciones clínicamente significativas de la HbA_{1c} y de la glucosa plasmática en ayunas desde el inicio hasta la conclusión del estudio. Cuando se administró en monoterapia o asociada con clorhidrato de metformina en estudios de hasta 52 semanas de duración, tales mejoras de la homeostasis de la glucosa fueron duraderas.

Clorhidrato de metformina

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

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

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

Un estudio aleatorizado y prospectivo (UKPDS) ha demostrado el beneficio extendido del control intenso de la glucosa sanguínea en la diabetes de tipo 2. El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso que recibieron tratamiento con clorhidrato de metformina después del fracaso de la dieta sola reveló:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo del clorhidrato de metformina (29,8 acontecimientos/1000 años-paciente), comparado con la dieta sola (43,3 acontecimientos/1000 años-paciente), $p = 0,0023$, y con los grupos que recibieron una sulfonilurea o insulina en monoterapia, considerados en conjunto (40,1 acontecimientos/1000 años-paciente), $p = 0,0034$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: clorhidrato de metformina: 7,5 acontecimientos/1000 años-paciente, dieta sola: 12,7 acontecimientos/1000 años-paciente, $p = 0,017$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad en general: clorhidrato de metformina: 13,5 acontecimientos/1000 años-paciente, comparados con la dieta sola: 20,6 acontecimientos/1000 años-paciente ($p = 0,011$), y con los grupos tratados con una sulfonilurea o insulina en monoterapia, considerados en conjunto: 18,9 acontecimientos/1000 años-paciente ($p = 0,021$).
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: clorhidrato de metformina: 11 acontecimientos/1000 años-paciente, dieta sola: 18 acontecimientos/1000 años-paciente ($p = 0,01$).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Galvus® Met

En los estudios de bioequivalencia de Galvus® Met con tres niveles de dosis (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg), comparado con la asociación de comprimidos separados de vildagliptin y clorhidrato de metformina en las dosis correspondientes, se comprobó que el área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo (AUC) y la concentración máxima ($C_{máx}$) de vildagliptin y el clorhidrato de metformina que componen los comprimidos recubiertos de Galvus® Met eran bioequivalentes a los de los comprimidos de estos componentes por separado.

Los alimentos no afectan ni el grado de absorción, ni la tasa de absorción de vildagliptin de Galvus® Met. La $C_{máx}$ y el AUC del clorhidrato de metformina de Galvus® Met disminuían un 26% y un 7%, respectivamente, cuando se administraba éste con alimentos. La administración con alimentos también retrasa la absorción del clorhidrato de metformina, como quedó reflejado en la $T_{máx}$ (de 2,0 a 4,0 horas). Estas variaciones de la $C_{máx}$ y el AUC son coherentes, pero inferiores a las observadas cuando el clorhidrato de metformina se administra en monoterapia con alimentos. Los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de la vildagliptin y el clorhidrato de metformina contenidos en Galvus® Met fueron similares a los que se observaron en la farmacocinética de cada uno de estos componentes cuando se administraban en monoterapia con alimentos.

Vildagliptin

Tras la administración oral en ayunas, vildagliptin se absorbe rápidamente; las concentraciones plasmáticas máximas se registran a las 1,7 horas. La coadministración con alimentos reduce ligeramente la tasa de absorción de vildagliptin, lo cual se refleja en un descenso del 19% de las concentraciones máximas y en una demora del pico de concentración plasmática hasta las 2,5 horas. El grado de absorción no varía y los alimentos no modifican la exposición general (AUC). La biodisponibilidad es del 85%.

Clorhidrato de metformina

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

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

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

Linealidad

Vildagliptin se absorbe rápidamente, con una biodisponibilidad oral absoluta del 85%. Las concentraciones plasmáticas máximas de vildagliptin y el AUC aumentan de forma casi proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéuticas.

Distribución

Vildagliptin

La unión de vildagliptin a proteínas plasmáticas es reducida (9,3%); vildagliptin se distribuye por igual entre el plasma y los eritrocitos. El volumen medio de distribución de vildagliptin en el estado estacionario tras la administración intravenosa (V_{ss}) es de 71 l, lo que indica que hay distribución extravascular.

Clorhidrato de metformina

El volumen aparente de distribución (V/F) del clorhidrato de metformina tras dosis orales únicas de 850 mg es, en promedio, de 654 ± 358 l. Solamente un porcentaje insignificante de clorhidrato de metformina se une a las proteínas del plasma, a diferencia de las sulfonilureas, que se unen en un 90% a dichas proteínas. El clorhidrato de metformina se distribuye entre los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas y pautas de administración habituales del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas estacionarias de este principio activo se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y son generalmente inferiores a $1 \mu\text{g/mL}$. En los estudios clínicos controlados del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de este principio activo no superaron los $5 \mu\text{g/mL}$, incluso a las dosis máximas.

Metabolismo

Vildagliptin

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

Metformina

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

Excreción y eliminación

Vildagliptin

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

Clorhidrato de metformina

Los estudios de administración intravenosa de dosis únicas a sujetos normales demuestran que el clorhidrato de metformina se elimina inalterado en la orina y no es metabolizado en el hígado (no se ha identificado ningún metabolito en el ser humano), ni excretado en la bilis. La depuración renal es unas 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la vía de eliminación principal es la secreción tubular. Tras la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal durante las primeras 24 horas, con una

vida media de eliminación plasmática de cerca de 6,5 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de unas 17,6 horas, lo que indica que la masa eritrocítica puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones especiales

Sexo

Vildagliptin

No se observaron diferencias en la farmacocinética de vildagliptin entre varones y mujeres de edades e índices de masa corporal (IMC) ampliamente distintos. El sexo biológico no afecta la inhibición de la DPP 4 ejercida por vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

Los parámetros farmacocinéticos del clorhidrato de metformina no presentaron diferencias significativas entre los sujetos normales y los pacientes con diabetes de tipo 2 cuando se analizaron según el sexo (hombres = 19, mujeres = 16). Asimismo, en los estudios clínicos controlados que se realizaron en pacientes con diabetes de tipo 2, el efecto antihiper glucemiante del clorhidrato de metformina en los varones fue comparable al de las mujeres.

Obesidad

Vildagliptin

El IMC no repercute en absoluto en los parámetros farmacocinéticos de vildagliptin. El IMC no afecta la inhibición de la DPP 4 que ejerce vildagliptin.

Insuficiencia hepática

Vildagliptin

Se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de vildagliptin en sujetos con insuficiencia hepática de grado leve, moderado y grave según la puntuación de Child-Pugh (desde 6 puntos para la insuficiencia leve hasta 12 para la grave), comparados con sujetos con función hepática normal. La exposición a vildagliptin (100 mg) tras una sola dosis descendió en los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (un 20% y un 8%, respectivamente), mientras que en los aquejados de insuficiencia hepática grave aumentó un 22%. La variación máxima (aumento o disminución) de la exposición a vildagliptin es del 30% aproximadamente, lo cual no se considera clínicamente significativo. No se observó ninguna correlación entre el grado de insuficiencia hepática y las variaciones de exposición a la vildagliptin.

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

Clorhidrato de metformina

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

Insuficiencia renal

Vildagliptin

En los individuos con insuficiencia renal leve, moderada o grave y pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis la exposición sistémica a vildagliptin era más elevada ($C_{m\acute{a}x}$ de 8% a 66%; AUC de 32% a 134%) que en los que tenían la función renal normal. La exposición al metabolito inactivo (LAY151) crecía a medida que aumentaba el grado de insuficiencia renal (AUC: entre 1,6 y 6,7 veces). Las variaciones de exposición a vildagliptin no se correlacionaban con el grado de insuficiencia renal, a diferencia de las variaciones de exposición al metabolito inactivo, que sí se correlacionaban. La insuficiencia renal no afecta la vida media de eliminación de vildagliptin. Tomando como base la evaluación de la seguridad, la tolerabilidad y la efectividad de vildagliptin en los pacientes de los estudios clínicos cuyas filtraciones glomerulares (TFG) eran inferiores a 60 mL/min, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, y en los pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día (ver ADVERTENCIAS).

Clorhidrato de metformina

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

Ancianos

Vildagliptin

En ancianos sanos (≥ 70 años), la exposición general a vildagliptin (100 mg una vez al día) aumentó un 32%, con un incremento de la concentración plasmática máxima del 18%, en comparación con los sujetos sanos más jóvenes (de entre 18 y 40 años). Estos cambios no se consideran clínicamente significativos. En los grupos de edades estudiadas, la edad no afecta la inhibición de la DPP 4 por parte de vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

Datos limitados procedentes de estudios farmacocinéticos controlados de administración de clorhidrato de metformina a sujetos ancianos sanos indican que la depuración plasmática total del clorhidrato de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la $C_{m\acute{a}x}$ aumenta, en comparación con los sujetos jóvenes sanos. Estos datos indican que los cambios que experimenta la farmacocinética del clorhidrato de metformina con el envejecimiento se deben fundamentalmente a una alteración de la función renal.

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

Población pediátrica

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupo étnico

Vildagliptin

No hay pruebas de que el origen étnico afecte la farmacocinética de vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

No se han realizado estudios sobre los parámetros farmacocinéticos del clorhidrato de metformina según la raza. En los estudios clínicos controlados de administración de clorhidrato de metformina a pacientes con diabetes de tipo 2, el efecto antihiper glucemiante era comparable en las personas de raza blanca ($n = 249$), negra ($n = 51$) y de origen hispánico ($n = 24$).

Datos de toxicidad preclínica

Se han realizado estudios en animales de hasta 13 semanas de duración con los principios activos que componen Galvus® Met. No se han identificado nuevas manifestaciones de toxicidad con el uso de la asociación. Los datos siguientes provienen de estudios realizados con vildagliptin o la metformina individualmente.

Vildagliptin

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

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

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 recomendada máxima). 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 recomendada máxima). En los ratones hembra, se observó una mayor incidencia de tumores mamarios cuando la exposición a vildagliptin era unas 150 veces superior a la exposición humana máxima prevista, pero no cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima. Se apreció una mayor incidencia de hemangiosarcomas en los ratones macho sometidos a exposiciones entre 42 y 240 veces mayores que la exposición humana máxima a vildagliptin, así como en los ratones hembra sometidos a exposiciones unas 150 veces mayores que la exposición humana máxima. No se observaron aumentos significativos en la incidencia de hemangiosarcomas en los machos cuya exposición era aproximadamente 16 veces mayor que la exposición humana máxima a vildagliptin, ni tampoco en las hembras cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima.

Vildagliptin no fue mutágena en diversos estudios de mutagenia, incluidos la prueba de Ames de retromutación bacteriana y un estudio de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. El estudio de micronúcleos de médula ósea en ratas y ratones que recibieron el fármaco por vía oral no puso de manifiesto ningún potencial

clastógeno ni aneuploidógeno hasta los 2000 mg/Kg, que es una exposición unas 400 veces mayor que la exposición humana máxima. Una microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón en gel de agarosa (*comet assay*) tras la administración de la misma dosis *in vivo* también dio resultados negativos.

En un estudio de toxicología de 13 semanas de duración realizado en macacos se registraron lesiones cutáneas con dosis iguales o superiores a 5 mg/Kg/día. Dichas lesiones se localizaban sistemáticamente en las extremidades (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/Kg/día (casi 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 correlativas. Con 80 mg/Kg/día o más se observaron lesiones necróticas en la cola. Cabe destacar que vildagliptin presenta una mayor potencia farmacológica en los monos que en los seres humanos. En los monos tratados con 160 mg/Kg/día las lesiones cutáneas no revirtieron en un período de recuperación de cuatro semanas. No se han observado lesiones cutáneas en ninguna otra especie animal, ni en los seres humanos tratados con vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano tomando como base los estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, poder cancerígeno y toxicidad en la reproducción.

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenia a largo plazo del clorhidrato de metformina en ratas (duración de la administración: 104 semanas) y ratones (duración de la administración: 91 semanas) que recibieron dosis de hasta 900 mg/Kg/día y 1500 mg/Kg/día, respectivamente. Basándose en comparaciones de la superficie corporal, estas dosis equivalen, en ambos casos, a cuatro veces la dosis máxima diaria recomendada en seres humanos, que es de 2000 mg. No se han hallado signos de carcinogenia con el clorhidrato de metformina ni en ratones macho ni en hembras. Asimismo, no se observó que el clorhidrato de metformina tuviera capacidad tumorigena en las ratas macho. Sí se constató, no obstante, una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en las ratas hembra tratadas con 900 mg/Kg/día.

En las pruebas *in vitro* siguientes no se observaron signos de que el clorhidrato de metformina tenga capacidad mutágena: Estudio de Ames (*S. typhimurium*) y estudio de mutación génica (células de linfoma de ratón) o de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). También los resultados de la prueba de los micronúcleos de ratón *in vivo* eran negativos.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Dependiendo de la dosis de metformina que esté tomando el paciente, el tratamiento con Galvus® Met puede iniciarse con dos comprimidos recubiertos diarios de

50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg, uno por la mañana y otro por la noche. La dosis diaria recomendada es de 100 mg de vildagliptin más 2000 mg de clorhidrato de metformina.

Los pacientes en tratamiento con vildagliptin y metformina en comprimidos individuales pueden cambiarse al tratamiento con Galvus® Met manteniendo la misma dosis de cada componente.

No se recomiendan dosis superiores a 100 mg de vildagliptin.

No se dispone de experiencia clínica con vildagliptin y metformina en combinación triple con otros fármacos antidiabéticos.

La administración de Galvus® Met con o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a metformina (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Dado que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienden a presentar una función renal disminuida, cuando estos pacientes estén en tratamiento con Galvus® Met debe monitorizarse regularmente su función renal. La administración de Galvus® Met no ha sido estudiada en pacientes mayores de 75 años. Por ello no se recomienda el uso de Galvus® Met en esta población.

Población pediátrica (< 18 años)

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes
- Cetoacidosis diabética o pre-coma diabético
- Fallo o insuficiencia renal, definida como un aclaramiento de creatinina <60 mL/min.
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,
 - administración intravascular de medios de contraste yodados
- Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, como:

-insuficiencia cardiaca o respiratoria,
-infarto de miocardio reciente,
-shock.

- Insuficiencia hepática (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" – "ADVERTENCIAS" y "REACCIONES ADVERSAS").
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Lactancia (ver "Lactancia")

ADVERTENCIAS

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

Vildagliptin

Insuficiencia hepática

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

Monitorización de las enzimas hepáticas

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

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

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

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.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

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

Diagnóstico de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio consisten en un descenso del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato superiores a 5 mmol/l y en un aumento del desequilibrio aniónico (*anion gap*) y del cociente lactato/piruvato. Ante una presunta acidosis metabólica debe interrumpirse el tratamiento con el medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente (ver "SOBREDOSIS").

Vigilancia de la función renal

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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

Se ha de ejercer cautela a la hora de administrar concomitantemente medicamentos que pueden afectar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir en la disposición del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que son eliminados por secreción tubular renal (ver "Interacciones").

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

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

Estados hipóxicos

El colapso cardiovascular (choque o *shock*), la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y pueden causar también azoemia prerrenal. Si se produce alguno de ellos en pacientes que reciben tratamiento con Galvus® Met, debe suspenderse la administración del medicamento sin demora.

Intervenciones quirúrgicas

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

Consumo de alcohol

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

Deterioro de la función hepática

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

Insuficiencia cardiaca

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

Trastornos de la Piel

En estudios toxicológicos no clínicos en monos se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en extremidades. Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones de la piel, se dispone de

experiencia limitada en pacientes con complicaciones diabéticas de la piel. Por ello, como cuidados de rutina del paciente diabético, se recomienda la monitorización de los trastornos de la piel, tales como ampollas o úlceras.

Concentraciones de vitamina B₁₂

La metformina contenida en Galvus® Met se ha asociado a un descenso de las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ sin manifestaciones clínicas en aproximadamente el 7% de los pacientes. Este descenso se asocia muy raramente a anemia y se ha constatado que es rápidamente reversible al suspender la administración de clorhidrato de metformina, administrar suplementos de vitamina B₁₂ o adoptar ambas medidas. En los pacientes en tratamiento con Galvus® Met se recomienda vigilar los parámetros hematológicos como mínimo una vez al año, e investigar y tratar cualquier aparente anomalía. Algunas personas (por ejemplo, aquellas con un aporte o una absorción de vitamina B₁₂ o de calcio insuficientes) parecen predispuestas a tener concentraciones de vitamina B₁₂ inferiores a las normales. En estos pacientes puede ser útil determinar sistemáticamente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ como mínimo cada dos o tres años.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Galvus® Met presenta anomalías analíticas o un trastorno clínico (especialmente manifestaciones vagas y poco claras de enfermedad), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis, acidosis láctica o ambas. En caso de acidosis, ya sea de uno u otro tipo, hay que suspender de inmediato el tratamiento con Galvus® Met y aplicar las medidas pertinentes.

Hipoglucemia

No suele sobrevenir hipoglucemia en los pacientes en monoterapia con Galvus® Met, pero puede acaecer cuando el aporte calórico es insuficiente, el ejercicio físico energético no se compensa con un aporte suplementario de calorías, o se consume etanol. Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica, son propensos a padecer efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con un régimen antidiabético cualquiera queda expuesto a factores estresantes como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede darse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En estos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus® Met y administrar transitoriamente insulina. Una vez resuelto el episodio agudo, se puede reanudar el tratamiento con Galvus® Met.

PRECAUCIONES

Interacciones

Galvus® Met

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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

Las afirmaciones siguientes reflejan la información disponible sobre cada uno de los principios activos (vildagliptin y metformina).

Vildagliptin

Vildagliptin tiene un bajo potencial de interacción farmacológica. Dado que no es sustrato de las enzimas del citocromo P (CYP) 450, ni tampoco inhibe ni induce dichas enzimas, no es probable que interactúe con medicamentos coadministrados que sean sustratos, inhibidores o inductores de tales enzimas.

Además, vildagliptin no afecta la depuración metabólica de la comedición metabolizada por CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con fármacos que es frecuente coprescribir a los pacientes con diabetes de tipo 2, o con fármacos que tienen un estrecho margen terapéutico.

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

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

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

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

Clorhidrato de metformina

Combinaciones no recomendadas

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

Los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej. cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir con ésta por los sistemas de transporte tubular renal comunes y por lo tanto retrasar la eliminación de metformina, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Un ensayo en voluntarios sanos mostró que cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica de metformina (AUC) en un 50%. Por ello, cuando se administran simultáneamente medicamentos con carga catiónica

que se eliminan a través de la secreción tubular renal, se debe considerar la monitorización rigurosa del control de la glucemia, ajustes de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

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

Furosemida. La furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin modificar la depuración renal de ésta. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin modificar la depuración renal de ésta.

Nifedipino. El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina, y también la excreción de ésta en orina. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

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

Otros. Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente el control de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento, y ajustar la dosis de metformina cuando se administre o se suspenda la administración de cualquiera de estos fármacos en los pacientes.

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

Embarazo y lactancia

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

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

3

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa - 18 -
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Galvus® Met

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con Galvus® Met. Sin embargo, se ha demostrado la bioequivalencia de Galvus® Met con la administración concomitante de vildagliptin y metformina. Los datos aquí presentados se refieren a la administración concomitante de vildagliptin y metformina, al añadir vildagliptin a un tratamiento con metformina. No se dispone de ensayos en los que metformina se haya añadido a vildagliptin.

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y transitorias, no fue necesario interrumpir el tratamiento. No se encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria.

Con vildagliptin, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y la función hepática volvió a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. En ensayos clínicos controlados en monoterapia y combinación o *add-on* de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones \geq tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) de ALT o AST (a efectos de clasificación, presentes al menos en 2 determinaciones consecutivas o en la visita final durante el tratamiento) fue de 0,2%; 0,3% y 0,2% con 50 mg de vildagliptin una vez al día, 50 mg de vildagliptin dos veces al día y todos los comparadores, respectivamente. Estas elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no progresaron ni se asociaron a colestasis o ictericia.

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

Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptin en ensayos doble ciego en terapia *add-on* con metformina (Tabla 1) y en monoterapia (Tabla 2) se enumeran a continuación según la clasificación por órganos / sistemas y frecuencias absolutas. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 3 se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de metformina autorizada en la Unión Europea. Las frecuencias se definen como: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *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.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptin en terapia *add-on* con metformina comparadas con placebo más metformina en ensayos doble ciego (N=280)

Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Temblor
<i>Frecuentes</i>	Cefalea
<i>Frecuentes</i>	Mareos
<i>Poco frecuentes</i>	Fatiga
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i>	Náuseas

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

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

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

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

Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas

Vildagliptin

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptin en monoterapia en ensayos doble ciego (N=1855)

Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Mareos
<i>Poco frecuentes</i>	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Poco frecuentes</i>	Estreñimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Poco frecuentes</i>	Artralgia
Infecciones e infestaciones	
<i>Muy raras</i>	Infecciones del aparato respiratorio superior
<i>Muy raras</i>	Nasofaringitis
Trastornos vasculares	
<i>Poco frecuentes</i>	Edema periférico

La incidencia global de interrupciones del tratamiento en los ensayos de monoterapia controlados debidas a reacciones adversas no fue superior en los pacientes tratados con dosis de 100 mg de vildagliptin al día (0,3%) que en los tratados con placebo (0,6%) o comparadores activos (0,5%).

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

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

Los ensayos clínicos a largo plazo de hasta 2 años no mostraron ningún indicio adicional de seguridad o riesgos imprevistos con vildagliptin en monoterapia [59].

Experiencia post marketing

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

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

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

Clorhidrato de metformina

Las reacciones adversas conocidas a la metformina se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas conocidas a la metformina

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

*En muy raras ocasiones se ha observado un descenso de la absorción de vitamina B₁₂ y de su concentración sérica en pacientes tratados durante largo tiempo con metformina, y generalmente carecía de trascendencia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha etiología en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de la función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas

Novartis Argentina S.A. -21-
 Fam. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Vildagliptin

Se administró vildagliptin en dosis de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg una vez al día a sujetos sanos (entre 7 y 14 sujetos por grupo de tratamiento) durante 10 días consecutivos. Las dosis de hasta 200 mg fueron adecuadamente toleradas. Con 400 mg se dieron tres casos de mialgias y casos individuales de parestesias leves y transitorias, fiebre, edema y aumento transitorio de las concentraciones de lipasa (el doble del límite superior de la normalidad). Con 600 mg, un sujeto presentó edema en pies y manos y un aumento excesivo de la concentración de creatina-cinasa (CK), acompañado de elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (AST), la proteína C-reactiva y la mioglobina. Otros tres sujetos de este grupo de dosis presentaron edema en ambos pies, acompañado de parestesias en dos casos. Todos los síntomas y anomalías analíticas se resolvieron tras suspender la administración del medicamento del estudio.

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

Clorhidrato de metformina

Se han dado casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, como puede ser la ingestión de cantidades superiores a 50 gramos. Se notificó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha notificado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de clorhidrato de metformina. El clorhidrato de metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 mL/min. en buenas condiciones hemodinámicas. Por consiguiente, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar el medicamento acumulado de los pacientes en los que se sospeche una sobredosis de clorhidrato de metformina.

En caso de sobredosis, debe instaurarse el pertinente tratamiento de apoyo de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente.

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 14, 15, 21, 28, 30, 35, 42, 49, 56, 60, 63, 70, 77, 84, 91 y 98 comprimidos recubiertos.

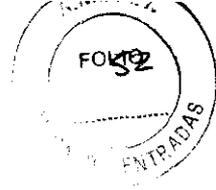
PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa - 22 -
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

6080



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.507

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires - Argentina

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

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

A handwritten mark in the left margin, consisting of three vertical strokes of varying heights, resembling the number '117'.

A large, stylized handwritten signature in the bottom left area of the page.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada 23 -