



"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.

DISPOSICIÓN N° **6 1 4 1**

BUENOS AIRES, 09 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012018-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GALVUS / VILDAGLIPTINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS conteniendo VILDAGLIPTINA 50 mg, aprobada por Certificado N° 54.354.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9 5



"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.

DISPOSICIÓN N° 6141

Que a fojas 164 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 conteniendo VILDAGLIPTINA 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 22 a 63.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0754/08 los prospectos autorizados por las fojas 21 a 35, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

9



"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.

DISPOSICIÓN N° 6141

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.

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° 1-0047-0000-012018-11-2

DISPOSICIÓN N°

nc

6141

Dr. OTTO A. ORSINGHER  
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.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6141** 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 conteniendo VILDAGLIPTINA 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° 3520/09.-	Prospectos de fs. 22 a 63, corresponde desglosar de fs. 22 a 35.-

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°  
54.354 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de .....

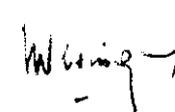
09 SEP 2011

Expediente N° 1-0047-0000-012018-11-2

DISPOSICIÓN N°

nc

6 1 4 1

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

9

6 1 4 1 1



**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**

Vildagliptin está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2):

Como tratamiento dual por vía oral en combinación con:

- metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia;
- una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia;
- una tiazolidindiona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES:**

**Farmacodinamia**

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 insulínotropico 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

Novartis Argentina S.A. 1  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

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- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment*- $\beta$ ), 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 posprandial y en ayunas, lo cual conduce a la disminución de la glucemia.

Durante el tratamiento con vildagliptin no se observa el conocido efecto, que producen las concentraciones elevadas de GLP 1, consistente en demorar el vaciado gástrico. Por otro lado, se ha observado una disminución de la lipidemia posprandial, 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  $\geq 65$  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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> con vildagliptin fue mayor en pacientes que tenían valores basales superiores de la HbA<sub>1c</sub>.

En un estudio controlado, doble ciego, de 52 semanas, vildagliptin (50 mg 2 veces al día) redujo el valor basal de la HbA<sub>1c</sub> en un -1% en comparación con un -1,6% 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 (50 mg 2 veces al día) se comparó con rosiglitazona (8 mg una vez al día). La reducción media de HbA<sub>1c</sub> desde un valor basal medio del 8,7% fue del -1,20% con vildagliptin y del -1,48% 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 ensayo con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración, la vildagliptina (50 mg una vez al día) redujo en un -0,74% la HbA<sub>1c</sub> inicial media igual a 7,9% en los pacientes con disfunción renal moderada y en un -0,88% la HbA<sub>1c</sub> inicial media igual a 7,7% en los pacientes con disfunción renal grave. La vildagliptina redujo significativamente la HbA<sub>1c</sub> 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).

**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 <sub>1c</sub> (%)	Cambio medio respecto al valor basal de HbA <sub>1c</sub> (%) en la semana 24	Cambio medio de HbA <sub>1c</sub> 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 2384: Vildagliptin 50 mg dos veces al día (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)

\*p<0,05 frente a placebo

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

Vildagliptin 50 mg 2 veces al día + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Vildagliptin 50 mg al día + glimepirida (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Vildagliptin 50 mg 2 veces al día + pioglitazona (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)

\*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 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 la 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®.

#### 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 ( $\geq 70$  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 DDP4 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®.

### Datos de toxicidad preclínica

Se observaron retrasos en la conducción intra-cardíaca 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 postnatal. Solamente se observaron hallazgos asociados a toxicidad materna a dosis  $\geq 150$  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 únicamente en una especie y el elevado grado de exposición sistémica al que se observaron los tumores.

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 máxima humana. 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 (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.

Cuando se utiliza en combinación dual con metformina o una tiazolindiona, la dosis diaria recomendada de vildagliptin es de 100 mg, repartida en dos dosis de 50 mg administradas 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.

La seguridad y la eficacia de vildagliptin como tratamiento oral triple en combinación con metformina y una tiazolidindiona o con metformina y una sulfonilurea no han sido establecidas.

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 Farmacocinéticas”).

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis de Galvus® en los pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina  $\geq 50$  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.

#### *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 ensayos clínicos realizados con estos antidiabéticos orales no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes.

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

Los resultados de ensayos 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 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 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

6141



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 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  $\geq 3$  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 ensayos 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.

#### **Combinación con metformina**

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

En los estudios clínicos la incidencia de hipoglucemia fue frecuente en pacientes que recibieron 100 mg diarios de vildagliptin una vez al día 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 estudios 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).

11

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

6 1 4 1

**Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente Galvus® 100 mg en combinación con metformina en estudios doble ciego (N=208)**

**Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes Temblor, cefalea, mareos.

Poco frecuentes Fatiga

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes 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.

***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 glibenclamide fue del 1,2% frente al 0,6% para placebo + glibenclamide. 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 glibenclamide (-0,1 Kg y -0,4 Kg para vildagliptin y placebo, respectivamente).

**Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente Galvus® 50 mg en combinación con una sulfonilurea en estudios doble ciego (N=170)**

**Infecciones e infestaciones**

Muy raras Nasofaringitis

**Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes Temblor, cefalea, mareos.

**Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes Estreñimiento

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes Astenia

***Combinación con una tiazolidindiona***

En los estudios clínicos controlados de la combinación de 100 mg diarios de vildagliptin + una tiazolidindiona, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos de tratamiento con 100 mg diarios de vildagliptin + tiazolidindiona ni con placebo + tiazolidindiona.

9

En los estudios clínicos la incidencia de hipoglucemia fue poco frecuente en pacientes que recibieron vildagliptin + pioglitazona (0,6%), pero frecuente en pacientes que recibieron placebo + pioglitazona (1,9%). No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptin.

En estudios con pioglitazona como tratamiento adicional, los aumentos en valor absoluto del peso corporal con placebo y Galvus® 100 mg diario fueron 1,4 y 2,7 Kg, respectivamente.

La incidencia de edema periférico al añadir una dosis de 100 mg de vildagliptin al día a un tratamiento base con pioglitazona a la dosis máxima (45 mg una vez al día) fue del 7,0% en comparación con el 2,5% para el tratamiento base con pioglitazona en monoterapia.

**Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente Galvus® 100 mg en combinación con una tiazolidindiona en estudios doble ciego (N=158)**

**Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes Cefalea, astenia

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes Aumento de peso

**Trastornos vasculares**

Frecuentes Edema periférico

Además, en los estudios clínicos controlados de vildagliptin en monoterapia con dosis de 100 mg al día, las reacciones adversas notificadas con una frecuencia superior en pacientes tratados con vildagliptin que en pacientes que recibieron placebo son mareos, cefalea, edema periférico, estreñimiento, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y artralgia. En estos estudios, la incidencia global de interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas no fue superior en los pacientes tratados con vildagliptin con dosis de 100 mg al día (0,3%) que en los tratados con placebo (0,6%) o comparadores (0,5%) activos.

En los estudios clínicos controlados comparativos de vildagliptin en monoterapia, la hipoglucemia fue poco frecuente, notificada 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 estudios clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal por la monoterapia con 100 mg diarios de vildagliptin (-0,3 Kg y -1,3 Kg para vildagliptin y placebo, respectivamente).

**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.

61411



\*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.*

### **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

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 Jeroncio – Químico, Farmacéutico.

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

14  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada