PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCEMIX® MET
VILDAGLIPTIN / METFORMINA
Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta Industria Alemana /Singapurense

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Glucemix® Met 50/500 contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....500 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa 49,50 mg; estearato de magnesio 6,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 12,858 mg; dióxido de titanio 2,36 mg; polietilenglicol 4000 1,283 mg; talco 1,283 mg; óxido de hierro amarillo 0,21 mg; óxido de hierro rojo 0,006 mg.

Cada comprimido recubierto de Glucemix® Met 50/850 contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....850 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa 84,15 mg; estearato de magnesio 9,85 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 18,56 mg; dióxido de titanio 2,9 mg; polietilenglicol 4000 1,86 mg; talco 1,86 mg; óxido de hierro amarillo 0,82 mg.

Cada comprimido recubierto de Glucemix® Met 50/1000 contiene:
Vildagliptin.....50 mg
Metformina clorhidrato.....1000 mg
Excipientes: hidroxipropilcelulosa 99,00 mg; estearato de magnesio 11,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 20,00 mg; dióxido de titanio 2,2 mg; polietilenglicol 4000 2,00 mg; talco 2,00 mg; óxido de hierro amarillo 1,80 mg.

ACCION TERAPEUTICA
Fármacos usados en diabetes, Combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales. Código ATC: A10B D08.

INDICACIONES
En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2):

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Glucemix® Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dosis máxima tolerada de metformina o vildagliptin en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptin y metformina en comprimidos individuales.

Glucemix® Met está indicado en asociación con una sulfonilurea (es decir, en terapia de combinación triple), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilurea.

Glucemix® Met está indicado como tratamiento aditivo a la insulina, como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina.

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Glucemix® Met combina dos hipoglucemiantes con mecanismos 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 clorhidrato de metformina, que pertenece a la clase de las biguanidas.

Vildagliptin pertenece a la clase de los potenciadores de los islotes pancreáticos y mejora el control de la glucemia mediante la inhibición potente y selectiva de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Tal inhibición aumenta las concentraciones endógenas en ayunas y post-prandiales de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa).

Clorhidrato de metformina disminuye la producción hepática y la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. Clorhidrato de metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno-sintasa e incrementa la capacidad de transporte de ciertos tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

Farmacodinamia

Glucemix® Met

La eficacia y 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

afectados de diabetes de tipo 2 insuficientemente controlada con clorhidrato de metformina. (Ver "Estudios Clínicos").

Vildagliptin

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.

Como vildagliptin eleva las concentraciones endógenas de las hormonas incretinas, las células β se vuelven más sensibles a la glucosa, lo que mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa. La administración de dosis diarias de vildagliptin de 50 a 100 mg a pacientes con diabetes de tipo 2 mejoró considerablemente los marcadores de la función de las células β. El grado de mejora de la función de dichas células depende del grado inicial de disfunción; en los normoglucémicos (personas que no padecen diabetes), vildagliptin no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.

Como vildagliptin eleva las concentraciones endógenas de GLP-1, las células α se vuelven más sensibles a la glucosa, lo que da lugar a una secreción de glucagón más adecuada a la concentración de glucosa. Esto último a su vez atenúa la resistencia a la insulina.

El aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia debido a la presencia de concentraciones elevadas de incretinas disminuye la producción en ayunas y post-prandial de la glucosa hepática y reduce la glucemia.

Con vildagliptin no se observa el efecto conocido de elevación de las concentraciones de GLP-1 que retrasa el vaciado gástrico. Por otra parte, se ha notado una reducción de la lipidemia post-prandial que no se asocia con la mejora de la función de los islotes inducida por el efecto de vildagliptin en las incretinas.

Clorhidrato de metformina

Clorhidrato de metformina mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes con diabetes de tipo 2, lo cual reduce tanto la glucosa plasmática basal como la post-prandial. A diferencia de las sulfonilureas, no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2 o en los individuos sanos (salvo en circunstancias especiales) y no causa hiperinsulinemia. El tratamiento con clorhidrato de metformina no altera la secreción de insulina, pero las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día pueden disminuir.

En el ser humano, clorhidrato de metformina ejerce efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos, con independencia de su actividad sobre la glucemia. Ello se ha visto con dosis terapéuticas en estudios clínicos comparativos de mediano o largo plazo: clorhidrato de metformina reduce las concentraciones de colesterol total, de colesterol de las LDL y los niveles de triglicéridos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Farmacocinética

Absorción

Glucemix® Met

En los estudios de bioequivalencia de Glucemix® Met con tres niveles de dosis (50/500 mg, 50/850 mg y 50/1000 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 (ABC) y la concentración máxima ($C_{máx}$) de vildagliptin y clorhidrato de metformina que componen los comprimidos recubiertos de Glucemix®Met eran bioequivalentes a los de los comprimidos de estos componentes por separado.

Los alimentos no afectan el grado de absorción, ni la tasa de absorción de vildagliptin de Glucemix® Met. La $C_{máx}$ y el ABC de clorhidrato de metformina de Glucemix® Met disminuían un 26% y un 7%, respectivamente, cuando éste se administraba con alimentos. La administración con alimentos también retrasa la absorción de 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 ABC son coherentes, pero inferiores a las observadas cuando clorhidrato de metformina se administra en monoterapia con alimentos. Los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de vildagliptin y clorhidrato de metformina contenidos en Glucemix® 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 (ABC).

Clorhidrato de metformina

La biodisponibilidad absoluta de clorhidrato de metformina tras la administración de un comprimido de 500 mg en ayunas es del 50% a 60%. Los estudios en los que se han administrado dosis orales únicas de 500 mg a 1500 mg y de 850 mg a 2550 mg de clorhidrato de metformina en comprimidos revelan que la biodisponibilidad no es proporcional a la dosis, lo cual se debe a una disminución de la absorción y no a una alteración de la eliminación. Los alimentos reducen el grado de absorción del clorhidrato de metformina y la retrasan ligeramente. Así, la $C_{máx}$ media disminuye un 40%, el AUC un 25%, y el ($T_{máx}$) se prolonga 35 minutos tras la administración de un solo comprimido de 850 mg de clorhidrato de metformina con alimentos, en comparación con la administración del mismo comprimido en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas variaciones.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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) de 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. 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 µg/mL. Durante los estudios clínicos controlados de clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de este principio activo no superaron los 5 µg/mL, incluso a las dosis máximas.

Biotransformación / 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.

Clorhidrato de metformina

Metformina se excreta inalterada por la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

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 individuos sanos, la depuración plasmática total y la depuración renal de vildagliptin son de 41 L/hora y 13 L/hora, respectivamente. La vida media de eliminación tras la administración intravenosa es,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 individuos sanos demuestran que 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 aproximadamente 6,2 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.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Género

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 género no afecta la inhibición de la DPP-4 ejercida por vildagliptin.

Clorhidrato de metformina

Los parámetros farmacocinéticos de clorhidrato de metformina no presentaron diferencias significativas entre los individuos sanos 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 hipoglucemiante de 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Insuficiencia hepática

Vildagliptin

Se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de vildagliptin en individuos 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 individuos con función hepática normal. La exposición a vildagliptin (100 mg) tras una sola dosis descendió en los individuos con insuficiencia hepática leve o moderada (un 20% y un 8%, respectivamente), mientras que la exposición a vildagliptin en los individuos con 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 la gravedad de la insuficiencia hepática y las variaciones en la exposición a vildagliptin.

No se recomienda el uso de vildagliptin en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen cifras de ALT o AST previas al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior normal.

Clorhidrato de metformina

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

Insuficiencia renal

Vildagliptin

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

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

Clorhidrato de metformina

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes de edad avanzada

Vildagliptin

En pacientes de edad avanzada 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 individuos 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 individuos de edad avanzada sanos indican que la depuración plasmática total de clorhidrato de metformina disminuye, la vida media se prolonga y la $C_{máx}$ aumenta, en comparación con los individuos jóvenes sanos. Estos datos indican que los cambios que experimenta la farmacocinética de clorhidrato de metformina con el envejecimiento se deben fundamentalmente a una alteración de la función renal.

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

Población pediátrica (menores a 18 años de edad)

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 de 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 hipoglucemiante era comparable en las personas de raza blanca (n = 249), negra (n = 51) y de origen hispánico (n = 24).

Estudios Clínicos

Glucemix® Met

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 ó 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

IF-2022-91432569-APN-DERM#ANMAT

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 clorhidrato de metformina dio lugar a reducciones medias adicionales estadísticamente significativas de la HbA_{1c} en comparación con 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 + clorhidrato de metformina (46% y 60%, respectivamente) que en el grupo que recibió clorhidrato de metformina + placebo (20%). Los pacientes tratados con la asociación de vildagliptin + clorhidrato de metformina no experimentaron cambios significativos de peso corporal respecto al basal. Al cabo de 24 semanas, tanto la presión 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 + 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 central 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 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 fue 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 intergrupal: -1,1%), lo cual evidencia un efecto duradero sobre el control de la glucemia. En cambio, en el grupo del clorhidrato de metformina + 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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} fueron similares entre ambos grupos de tratamiento y las diferencias de peso aumentaron aún más.

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

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

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

Se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (VERIFY) de cinco años en pacientes con diabetes tipo 2 para evaluar la durabilidad de una terapia de combinación temprana con vildagliptin y metformina (N = 998) frente a la monoterapia inicial con metformina estándar de atención seguido de la combinación

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con vildagliptin (grupo de tratamiento secuencial) (N = 1003) en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2. El inicio de un régimen de combinación temprano de vildagliptin 50 mg dos veces al día más metformina dio como resultado una reducción estadística y clínicamente significativa en el riesgo relativo de "tiempo hasta el fracaso del tratamiento inicial confirmado" (valor de HbA1c ≥ 7%) frente a la monoterapia con metformina en pacientes sin tratamiento previo con DM2 durante los 5 años de duración del estudio. La incidencia de fracaso del tratamiento inicial (valor de HbA1c ≥ 7%) fue 429 (43,6%) pacientes en el grupo de tratamiento combinado y 614 (62,1%) pacientes en el grupo de tratamiento secuencial (HR [IC 95%]: 0,51 [0,45; 0,58]; p <0,001).

Se observó una HbA1c constantemente más baja con el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de tratamiento secuencial durante la duración del estudio. Un enfoque de tratamiento de combinación temprano con vildagliptin más metformina en pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada mejoró de manera significativa y constante la durabilidad glucémica a largo plazo en comparación con el tratamiento secuencial. La incidencia de eventos adversos (EA) fue comparable entre los grupos de tratamiento (83,5% en el grupo de terapia de combinación temprana frente a 83,2% en el grupo de tratamiento secuencial, respectivamente). La proporción de pacientes recién diagnosticados que experimentaron episodios hipoglucémicos durante todo el estudio fue baja en ambos grupos de tratamiento (1,1% en el grupo de combinación temprana y 0,6% en el grupo de tratamiento secuencial). Ambos grupos de tratamiento informaron complicaciones microvasculares o macrovasculares en una proporción comparable de pacientes (30,5% de los pacientes en el grupo de combinación temprana y 33,1% de los pacientes en el grupo de tratamiento secuencial). El perfil general de seguridad y tolerabilidad fue similar entre los enfoques de tratamiento, y no se informaron hallazgos de seguridad inesperados.

Se efectuó un estudio comparativo con placebo en 449 pacientes, aleatorizado, doble ciego y de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la asociación de vildagliptin (50 mg dos veces al día) con una dosis estable de insulina (basal o premezclada, en dosis diaria media de 41 U) con (n= 276) o sin (n= 173) metformina administrada de forma simultánea. La asociación de vildagliptin e insulina redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c} en comparación con placebo. En la población general, la reducción media, ajustada por placebo, partiendo de una concentración inicial media de HbA_{1c} del 8,8%, fue del -0,72%. En los subgrupos que recibieron insulina con o sin metformina, la reducción media, ajustada por placebo, de la concentración de HbA_{1c} fue del -0,63% y -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue del 8,4% y del 7,2% en los grupos de vildagliptin y placebo, respectivamente. Se observó una diferencia de peso de +0,2 Kg y -0,7 Kg en los grupos de vildagliptin y placebo, respectivamente.

Se efectuó un estudio comparativo con placebo en 318 pacientes, aleatorizado, doble ciego y de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la asociación de vildagliptin (50 mg dos veces al día) con metformina (≥ 1500 mg al día) y glimepirida (≥4 mg al día). En comparación con placebo, la terapia de combinación triple con vildagliptin, metformina y glimepirida redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c}: la reducción media, ajustada por placebo,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

partiendo de una concentración inicial media de HbA_{1c} del 8,8%, fue del -0,76%.

Vildagliptin

Más de 15000 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en estudios clínicos controlados con 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 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.

Un estudio de 52 semanas de duración, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, fue llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA clase I - III) para evaluar el efecto de vildagliptin 50 mg dos veces al día (N = 128) en comparación con placebo (N = 126) sobre la fracción de eyección ventricular izquierda. Vildagliptin no se asoció con un cambio en la función del ventrículo izquierdo o con un empeoramiento de la falla cardíaca prexistente. Los eventos cardiovasculares adjudicados fueron equilibrados en general. Se reportó un número ligeramente mayor de eventos cardíacos en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional NYHA III tratados con vildagliptin en comparación con placebo. Sin embargo, hubo desequilibrios iniciales del riesgo cardiovascular favoreciendo a la rama placebo y el número de eventos fue bajo, lo que impide establecer conclusiones firmes. Vildagliptin disminuyó significativamente la $HbA1_c$ en comparación con placebo (diferencia de 0,6%) a partir de una media inicial de 7,8%. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue del 4,7% y del 5,6% en los grupos de tratamiento con vildagliptin y placebo, respectivamente.

Riesgo cardiovascular

Se realizó un meta-análisis de eventos cardiovasculares adjudicados de forma independiente y prospectiva procedentes de 37 estudios clínicos de fase III y fase IV en monoterapia y tratamientos combinados de hasta más de 2 años de duración. El meta-análisis involucró a 9599 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptin una vez al día o dos veces al día y demostró que el tratamiento con vildagliptin no se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de valoración compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves incluyendo infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares, fue similar para vildagliptin frente al del comparador activo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

combinado y placebo [cociente de riesgo Mantel-Haenszel 0,84 (intervalo de confianza del 95% intervalo 0.61 a 1.11)] respaldando la seguridad cardiovascular de vildagliptin.

Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptin (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de cada componente individual de los eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca definida como insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición en 41 de los pacientes tratados con vildagliptin (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC 95%: 0,68; 1,70), que indica que no se incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con vildagliptin.

Clorhidrato de Metformina

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 presentar cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de 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).

Datos de toxicidad preclínica

Se han realizado estudios en animales de hasta 13 semanas de duración con los principios activos que componen Glucemix® 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 metformina individualmente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Vildagliptin

Carcinogenicidad y mutagenicidad

En un estudio de carcinogenia de dos años de duración realizado en ratas se administraron dosis orales de hasta 900 mg/Kg (unas 200 veces mayores que la exposición humana obtenida con la dosis máxima recomendada). No se observó una mayor incidencia de tumores atribuible a vildagliptin. En un estudio de carcinogenia de dos años de duración realizado en ratones se administraron dosis orales de hasta 1000 mg/Kg (240 veces mayores que la exposición humana obtenida con la dosis máxima recomendada). En las hembras, hubo una mayor incidencia de tumores mamarios cuando la exposición a vildagliptin era 150 veces mayor que la exposición máxima prevista para el ser humano, pero no cuando dicha exposición era 60 veces mayor. La incidencia de hemangiosarcoma aumentó en los machos tratados con concentraciones entre 42 y 240 veces mayores que la exposición máxima a la vildagliptin prevista para el ser humano, y en las hembras tratadas con concentraciones 150 veces mayores que tal exposición. No se observaron aumentos significativos de la incidencia de hemangiosarcomas en los machos cuya exposición era aproximadamente 16 veces mayor que la exposición humana máxima a vildagliptin, ni tampoco en las hembras cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima.

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

Seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetida

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Carcinogenicidad

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenia a largo plazo con 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 clorhidrato de metformina ni en ratones macho ni en hembras. Tampoco se observó que clorhidrato de metformina tuviera capacidad carcinógena en las ratas macho.

Toxicidad en la reproducción

Sí se constató, no obstante, una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en las ratas hembra tratadas con 900 mg/Kg/día. Ésta es una lesión frecuente espontánea del tracto reproductivo en ratas y su relevancia en términos de estudios carcinogénicos y toxicológicos para los seres humanos es incierto.

Mutagenicidad

En las pruebas *in vitro* siguientes no se observaron signos de que 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* dieron resultados negativos.

Desarrollo embrio-fetal

No hay evidencia de teratogenia ni en ratas ni en conejos. Los efectos adversos en el feto (leves descensos en la osificación en ratas y aumento de la resorción temprana en conejos) estaban asociados con la toxicidad materna inducida por metformina, que incluyó mortalidad a dosis 10:100 y 100:1000 mg/Kg/día de vildagliptin:metformina en ratas y conejos, respectivamente.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Es preciso individualizar el uso del hipoglucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. No exceda la dosis máxima diaria 100 mg de vildagliptin.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis inicial recomendada de Glucemix® Met debe basarse en el estado del paciente y el tratamiento con vildagliptin o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento la persona.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con vildagliptin en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales de clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día ó 850 mg una vez al día), se puede administrar inicialmente un comprimido de Glucemix® Met 50/500 mg dos veces al día y ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de Glucemix® Met 50/500 mg, 50/850 mg ó 50/1000 mg dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que cambian su tratamiento con vildagliptin y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptin o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de Glucemix® Met de 50/500 mg, 50/850 mg o de 50 /1000 mg.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede administrar inicialmente un comprimido de Glucemix® Met de 50/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es suficiente.

Uso en asociación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Glucemix® Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptin dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que se esté administrando en ese momento.

Población general

Adultos de 18 años en adelante.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la filtración glomerular antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Glucemix® Met), y posteriormente al

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en pacientes de edad avanzada, la función renal deberá evaluarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de medicamentos que contengan metformina (como Glucemix® Met) en pacientes con una filtración glomerular <60 mL/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica (Ver: "Advertencias y Precauciones"). Glucemix® Met está contraindicado en pacientes con filtración glomerular <30 mL/min debido a que posee metformina en su composición (Ver: "Contraindicaciones").

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a metformina y a vildagliptin, usadas por separado o en combinación, en pacientes con insuficiencia renal. Si no existe una presentación de Glucemix® Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal

Filtración glomerular (mL/min)	**Metformina**	**Vildagliptin**
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Glucemix® Met por sí solo.

Insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de Glucemix® Met a pacientes con signos de laboratorio o clínicos de disfunción hepática, lo cual incluye a los que tienen valores de alanina-aminotransferasa (ALT) o aspartato-aminotransferasa (AST) más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal (LSN) antes del tratamiento (Ver: "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes pediátricos (menores de 18 años) Glucemix® Met no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores a 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 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 Glucemix® Met debe monitorizarse regularmente su función renal.

La dosis de Glucemix® Met en pacientes de edad avanzada deberá ser ajustada basada en la función renal (Ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS").

Modo de administración

Para uso oral.

Glucemix® Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes
- Fallo o insuficiencia renal grave, (Filtración glomerular<30mL/min). (Ver: "Posología y Modo de Administración" "Advertencias y Precauciones").

- Acidosis metabólica: Glucemix® Met está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo la acidosis láctica o cetoacidosis diabética, con o sin coma. La Cetoacidosis diabética deberá ser tratada con insulina.
- 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 congestiva requiriendo tratamiento farmacológico o insuficiencia respiratoria. (Ver: "Advertencias y Precauciones").
  - -Infarto de miocardio reciente,
  - -Shock.
- Insuficiencia hepática (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" – "ADVERTENCIAS" y "REACCIONES ADVERSAS").
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Lactancia (ver “Lactancia”)

ADVERTENCIAS

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

Vildagliptin

Insuficiencia hepática

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

Monitoreo de las Enzimas Hepáticas

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

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

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

Glucemix® Met no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia cardiaca

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

No hay experiencia del uso de vildagliptin en estudios clínicos en pacientes con clase funcional NYHA IV y por lo tanto su uso no se recomienda en estos pacientes.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Glucemix® Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensivos, diuréticos o AINE) deben administrarse con precaución en los pacientes que reciban productos con metformina (como Glucemix® Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver: "Contraindicaciones e Interacciones").

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de medicamentos con metformina (como Glucemix® Met) y acudir inmediatamente al médico. Los resultados diagnósticos de laboratorio consisten en un descenso del pH sanguíneo (<7,35), incremento en las concentraciones plasmáticas de lactato (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 que contienen metformina (como Glucemix® Met) y hospitalizar de inmediato al paciente (ver "SOBREDOSIS").

Monitoreo de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con medicamentos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (Ver: "Posología y Administración"). Los medicamentos que contienen metformina (como Glucemix® Met) están contraindicados en pacientes con una filtración glomerular <30 mL/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal (Ver: "Contraindicaciones").

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 disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de medicamentos que contienen metformina (como Glucemix® Met)debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN" y "CONTRAINDICACIONES").

Interacciones

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

Se ha de tener precaución a la hora de administrar concomitantemente medicamentos que pueden afectar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica de metformina (ver "Interacciones").

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica.

La administración de medicamentos que contengan metformina (como Glucemix Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta 48 horas posteriores a él, y no se reanudará hasta haber reevaluado la función renal y comprobado que es normal. (Ver: "Posología y Modo de administración" e "Interacciones").

Consumo de alcohol

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

La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Concentraciones de vitamina B12

La metformina 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 medicamentos que contienen metformina (como Glucemix® 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estados hipóxicos

El colapso cardiovascular (*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 medicamentos que contienen metformina (como Glucemix® Met), debe suspenderse la administración del medicamento sin demora.

Intervenciones quirúrgicas

La administración de medicamentos que contienen metformina (como Glucemix® Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y deberá reanudarse no antes de pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es normal.

Disfunción hepática

Dado que algunos casos de acidosis láctica, uno de los riesgos ligado a clorhidrato de metformina, se han asociado a alteraciones de la función hepática; por consiguiente, de modo general se debe evitar el tratamiento con medicamentos que contienen metformina (como Glucemix® Met) en pacientes con signos clínicos o resultados de laboratorio que evidencien hepatopatía.

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 Glucemix® Met presenta anomalías de laboratorio o un trastorno clínico (especialmente manifestaciones vagas o poco definidas), 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 Glucemix® Met y aplicar las medidas pertinentes.

Hipoglucemia

No suele sobrevenir hipoglucemia en los pacientes en monoterapia con Glucemix® Met, pero puede ocurrir cuando el aporte calórico es insuficiente, el ejercicio físico enérgico no se compensa con un aporte suplementario de calorías, o se consume etanol. Los pacientes de edad avanzada, 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 pacientes de edad avanzada y en las personas que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con un régimen antidiabético queda expuesto a factores estresantes como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

quirúrgicas, etc., puede darse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En estos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Glucemix® Met y administrar transitoriamente insulina. Una vez resuelto el episodio agudo, se puede reanudar el tratamiento con Glucemix® Met.

PRECAUCIONES

Interacciones

Glucemix® Met

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al administrar vildagliptin (100 mg una vez al día) con clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de los componentes de Glucemix® Met se han estudiado de forma exhaustiva y la coadministración de ambos principios activos en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha dado lugar a interacciones imprevistas.

Los datos 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 interaccione con medicamentos coadministrados que sean sustratos, inhibidores o inductores de tales enzimas.

Además, vildagliptin no afecta la depuración de los medicamentos coadministrados metabolizados por las enzimas 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. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas entre la vildagliptin y otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) o con amlodipina, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen las siguientes interacciones farmacológicas con metformina:

Furosemida. Furosemida incrementa la $C_{máx}$ y el ABC sanguíneo de metformina sin modificar la depuración renal de ésta. Metformina reduce la $C_{máx}$ y el ABC sanguíneo de furosemida sin modificar la depuración renal de ésta.

Nifedipina. Nifedipina incrementa la absorción, la $C_{máx}$ y el ABC de metformina, y también la excreción de ésta en orina. Metformina tiene efectos mínimos sobre nifedipina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contienen metformina (como Glucemix® Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es normal (Ver: "Posología y Modo de Administración" y "Advertencias y Precauciones").

Medicamentos que reducen la depuración de metformina. Uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas de transporte tubular renal comunes involucrados en la eliminación renal de metformina (por ej. Transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / inhibidores de la extrusión de toxinas y múltiples fármacos [MATE] como ranolazina, vandetanib , dolutegravir y cimetidina) podrían aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Otros. Algunos fármacos pueden afectar negativamente a la función renal, con el consiguiente aumento del riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II), los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con metformina (como Glucemix® Met). 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 fenotiazidas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio e 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.

La intoxicación alcohólica aguda aumenta el riesgo de acidosis láctica (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol (Ver "ADVERTENCIAS").

Mujeres y hombres en edad fértil, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de los Riesgos

No existen datos suficientes sobre la utilización de Glucemix® Met en mujeres embarazadas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se han llevado a cabo estudios de desarrollo embrio-fetal (teratogenia) en ratas y conejos con la combinación de Vildagliptin y Clorhidrato de Metformina en una relación 1:10 y no se encontró evidencia de teratogenicidad en ambas especies.

Glucemix® Met no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre sobrepase los potenciales riesgos para el feto. Los estudios en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos.

Lactancia

Resumen de los Riesgos

No se han llevado a cabo estudios con la combinación de los componentes de Glucemix® Met. Metformina se excreta en la lecha humana. Se desconoce si Vildagliptin se excreta o no en la leche humana.

Glucemix® Met no debe administrarse durante la lactancia.

Mujeres y hombres en edad fértil

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Glucemix® Met en la fertilidad humana.

Se han llevado a cabo estudios de fertilidad con vildagliptin en ratas con exposiciones equivalentes a 200 veces la dosis en humanos y no han revelado evidencia de trastornos en la fertilidad o desarrollo embrionario temprano debido a vildagliptin.La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada luego de la administración de dosis de metformina de hasta 600 mg / kg / día, la cual es aproximadamente tres veces la dosis máxima recomendada en humanos tomando como base de comparación la superficie de área corporal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que puedan experimentar mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Glucemix® Met

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptin y metformina como asociación en dosis libres o fijas.

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.

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 estudios clínicos controlados en monoterapia y combinación o *add-on* de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones ≥ 3 veces el límite

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

superior de la normalidad 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.

En los estudios clínicos realizados con asociación de vildagliptin y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptin una vez al día más metformina, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptin dos veces al día más metformina o bien placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos poco frecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin asociada a metformina (0,9%), en los pacientes tratados dos veces al día con 50 mg de vildagliptin asociada a metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo con metformina (0,4%). No se comunicaron acontecimientos hipoglucémicos graves en los grupos tratados con vildagliptin.

Vildagliptin no tiene ningún efecto en el peso cuando se asocia con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa clínico de monoterapia con vildagliptin (*n*= 2264), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con placebo (*n*= 347) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con clorhidrato de metformina (*n*= 252).

Por lo general, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con asociación de vildagliptin y clorhidrato de metformina, y en el 18,1% de los pacientes tratados sólo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de reacciones adversas de estudios clínicos

A continuación se indican las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron vildagliptin, ya sea asociada a metformina o sola, en los estudios doble ciego, para cada indicación, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): *Muy Frecuentes* (≥1/10); *Frecuentes* (≥1/100 a <1/10); *Poco* Frecuentes (≥1/1000 a <1/100); *Raras* (≥1/10 000 a <1/1000); *Muy Raras* (<1/10 000).

Tabla 2 Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin, una (n=233) o dos veces al día (n=183), añadida a un tratamiento

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con metformina, en comparación con placebo más metformina, en estudios doble ciego.

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Temblores, mareos, cefalea

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.

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

Asociación con insulina

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

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de vildagliptin y 16,4% en el de placebo). Dos pacientes del grupo de vildagliptin y 6 del grupo de placebo refirieron episodios de hipoglucemia grave.

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

Tabla 3 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin dos veces al día asociado a insulina (con o sin metformina, *n*=371)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Poco frecuente	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Frecuente	Escalofríos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	Disminución de la glucemia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Asociación con una sulfonilurea

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

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

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0,6 Kg en el grupo de la vildagliptin y de -0,1 Kg en el grupo placebo)

Tabla 4 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin dos veces al día asociado a metformina y una sulfonilurea (*n*=157)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos, temblores
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Frecuente	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente	Hiperhidrosis

Vildagliptin

En la tabla 5 se enumeran las reacciones adversas a vildagliptin registradas durante los estudios de monoterapia doble ciego.

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptin, una (*n*=409) o dos veces al día (*n*=1373), en monoterapia, en estudios doble ciego.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con vildagliptin tuvo una mayor frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró asociado con metformina.

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

En los estudios monoterápicos se comunicaron casos poco frecuentes de hipoglucemia, en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptin, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptin dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron ya sea el fármaco de comparación o bien placebo, sin que se registraran acontecimientos graves ni importantes. Vildagliptin no afecta al peso cuando se administra en monoterapia.

Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos con vildagliptin en monoterapia.

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

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

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

Clorhidrato de metformina

Las reacciones adversas conocidas a metformina se resumen en la tabla 6.

Tabla 6 Reacciones adversas conocidas a metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy Frecuente	Disminución del apetito
Muy rara	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Frecuente	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Flatulencias, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Muy rara	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy rara	Reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria
Investigaciones	
Muy rara	Disminución de la absorción de la vitamina B12*, Resultados anormales de las pruebas de la función hepática.

*En muy raras ocasiones se ha observado un descenso de la absorción de vitamina B_{12} 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.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente.

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

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas

Vildagliptin

Se administró vildagliptin en dosis de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg una vez al día a individuos sanos (entre 7 y 14 individuos 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 individuo presentó edema en manos y pies y un aumento excesivo de la concentración de creatina-cinasa (CK), acompañado de elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva y mioglobina. Otros tres individuos de este grupo de dosis presentaron edema en ambos pies, acompañado de parestesias en dos casos. Todos los síntomas y anomalías de laboratorio se resolvieron tras suspender la administración del medicamento del estudio.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 clorhidrato de metformina. Se ha notificado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de clorhidrato de metformina. 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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30ºC. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

Glucemix® Met 50/500 mg, 50/850 mg y 50/1000 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.663

®Marca Registrada

Elaborado en:

Novartis Pharma Produktions GmbH - Wehr, Alemania.

Novartis Singapur Pharmaceutical Manufacturing Private Ltd., Singapur.

Acondicionado en:

Novartis Pharma Produktions GmbH - Wehr, Alemania.

Novartis Saglik, Gida Ve Tarim Urunleri Sanayi Ve Ticaret A.S. (Novartis Urunleri) - Estambul, Turquia.

Novartis Argentina S.A.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Comercializado y distribuido por:
Laboratorios Bagó S.A
Bernardo de Irigoyen N° 248, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

CDS: 13-Jul-2020 + 4 May 2022Tracking number: 2020-PSB/GLC-1121-s + 2022-PSB/GLC-1270-s

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-