

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA****I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA****GALVUS MET®****II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Vildagliptina, Metformina

**III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido.

**FORMULACIÓN:**

Cada comprimido contiene:

Vildagliptina	50 mg	50 mg	50 mg
Clorhidrato de metformina	500 mg	850 mg	1000 mg.
Excipiente cbp	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

**Galvus Met®** está indicado en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Como tratamiento inicial cuando no se ha conseguido un control diabético adecuado sólo con la dieta y el ejercicio.
- Como tratamiento en pacientes que no han conseguido un control diabético adecuado con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- Como terapia combinada en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando estos no proporcionan un control glucémico adecuado (ver sección PRECAUCIONES GENERALES, INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

**V.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA****Grupo farmacoterapéutico, código ATC**

Asociación de hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes. Código ATC: A10BD08.

**Mecanismo de acción**

**Galvus Met®** es una asociación de dos antihiperoglucemiantes con mecanismos de acción diferentes que mejoran el control de la glucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2: la vildagliptina, un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), y el clorhidrato de metformina, una biguanida.

La vildagliptina 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 posprandiales de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa).

El 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. El 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 la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

#### *Galvus Met®*

En los estudios de bioequivalencia de **Galvus Met®** con tres niveles de dosis (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1,000 mg), comparado con la asociación de comprimidos sueltos de vildagliptina 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de vildagliptina y clorhidrato de metformina que componen los comprimidos de **Galvus Met®** eran bioequivalentes a los de los comprimidos de estos componentes por separado.

Los alimentos no afectan ni el grado de absorción, ni la tasa de absorción de vildagliptina de **Galvus Met®**. La  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de clorhidrato de metformina de **Galvus Met®** disminuyen 26 % y 7 %, respectivamente, cuando se administra con alimentos. La administración con alimentos también retrasa la absorción del clorhidrato de metformina, como quedó reflejado en la  $T_{m\acute{a}x}$  (de 2.0 a 4.0 horas). Estas variaciones de la  $C_{m\acute{a}x}$  y ABC son consistentes, pero inferiores a las observadas cuando el clorhidrato de metformina se administra en monoterapia con alimentos. Los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de la vildagliptina y el clorhidrato de metformina contenidos en **Galvus Met®** fueron similares a los que se observaron en la farmacocinética de cada uno de estos componentes cuando se administraban en monoterapia con alimentos.

### Vildagliptina

Tras la administración oral en ayunas, vildagliptina se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas observadas a 1.75 horas. La co-administración con alimentos reduce ligeramente la tasa de absorción de vildagliptina, 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 un comprimido de 500 mg de clorhidrato de metformina administrado en ayunas es de 50 % a 60 %. En los estudios en que se han administrado dosis orales únicas de clorhidrato de metformina en comprimidos de 500 mg a 1,500 mg, y de 850 mg a 2,250 mg, indican una ausencia de proporcionalidad con la dosis al aumentar la dosis, lo que se atribuye a una menor absorción y no a una alteración de la eliminación. Los alimentos reducen el grado de absorción y demoran ligeramente la absorción del clorhidrato de metformina, como demuestra el hecho de que la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) media descienda 40 %, el área bajo la curva de concentración plasmática a lo largo del tiempo (ABC) descienda un 25 % y el tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) se prolongue 35 minutos tras la administración de un único comprimido de 850 mg de clorhidrato de metformina con alimentos, comparado con la administración de un comprimido de idéntica dosis farmacéutica en condiciones de ayuno. Se desconoce la trascendencia clínica de estos descensos.

### Distribución

#### Vildagliptina

La unión de vildagliptina a proteínas plasmáticas es reducida (9.3 %); vildagliptina se distribuye por igual entre el plasma y los eritrocitos. El volumen medio de distribución de vildagliptina en estado estacionario tras la administración intravenosa ( $V_{ss}$ ) es de 71 L, lo que indica que hay distribución extravascular.

#### Clorhidrato de metformina

El volumen aparente de distribución (V/F) del clorhidrato de metformina tras dosis orales únicas de 850 mg es, en promedio, de  $654 \pm 358$  L. Solamente un porcentaje insignificante de clorhidrato de metformina se une a las proteínas

del plasma, a diferencia de las sulfonilureas, que se unen en un 90 % a dichas proteínas. El clorhidrato de metformina se distribuye entre los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas y pautas de administración habituales del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas estacionarias de este principio activo se alcanzan en un plazo de 24 a 48 horas y son generalmente inferiores a 1 µg/ml. En los ensayos clínicos controlados del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de este principio activo no superaron los 5 µg/mL, incluso a las dosis máximas.

## **Biotransformación / Metabolismo**

### **Vildagliptina**

El metabolismo es la vía de eliminación principal de la vildagliptina 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 la vildagliptina, como se ha constatado en un estudio *in vivo* en el que se utilizaron ratas con deficiencia de DPP 4. La vildagliptina no es metabolizada en grado cuantificable alguno por las enzimas del citocromo P450. Estudios *in vitro* han demostrado que la vildagliptina no inhibe, ni induce las enzimas del citocromo P450.

### **Clorhidrato de metformina**

La metformina se excreta en la orina en forma inalterada. No se han identificado metabolitos en humanos.

## **Eliminación**

### **Vildagliptina**

Tras la administración oral de [<sup>14</sup>C]-vildagliptina, 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 la vildagliptina inalterada representa el 23 % de la dosis administrada por vía oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, la depuración plasmática total y la depuración renal de la vildagliptina son de 41 L/hora y 13 L/hora, respectivamente. La semivida de eliminación tras la administración intravenosa es, en promedio, de unas 2 horas. La semivida de eliminación tras la administración oral es, en promedio, de unas 3 horas e independiente de la dosis.

### **Clorhidrato de metformina**

Los estudios de administración intravenosa de dosis únicas a sujetos normales demuestran que el clorhidrato de metformina se elimina inalterado en la orina y no es metabolizado en el hígado (no se ha identificado ningún metabolito en el ser humano), ni excretado en la bilis. La depuración renal es unas 3.5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la vía de eliminación principal es la secreción tubular. Tras la administración oral, aproximadamente el 90 % del fármaco absorbido se elimina por vía renal durante las primeras 24 horas, con una semivida de eliminación plasmática de cerca de 6.2 horas. En la sangre, la semivida de eliminación es de unas 17.6 horas, lo que indica que la masa eritrocítica puede ser un compartimento de distribución.

## **Linealidad**

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

## **Poblaciones especiales**

### **Género**

#### **Vildagliptina**

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

### **Clorhidrato de metformina**

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

### **Obesidad**

#### **Vildagliptina**

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

### **Insuficiencia hepática**

#### **Vildagliptina**

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

No se recomienda el uso de vildagliptina en pacientes con daño hepático incluyendo pacientes con ALT o AST > 2.5 veces por arriba del límite superior normal

### **Clorhidrato de metformina**

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

### **Insuficiencia renal**

#### **Vildagliptina**

En comparación con sujetos sanos normales, el ABC de la vildagliptina es en promedio 1.4, 1.7 y 2 veces mayor en pacientes con disfunción renal leve, moderada o grave, respectivamente. En comparación con voluntarios sanos, el ABC de los metabolitos LAY151 y BQS867 es en promedio, respectivamente, unas 1.6, 3.2 y 7.3 y unas 1.4, 2.7 y 7.3 veces mayor en pacientes con disfunción renal leve, moderada o grave. Los escasos datos obtenidos en pacientes con nefropatía terminal indican que, en esos pacientes, la exposición a la vildagliptina es similar a la de los pacientes con disfunción renal grave. La concentración de LAY151 en pacientes con nefropatía terminal era aproximadamente 2–3 veces mayor que la observada en pacientes con disfunción renal grave.

La vildagliptina se elimina por hemodiálisis en grado limitado (3% durante una sesión de hemodiálisis de 3–4 horas iniciada 4 horas después de la administración de la dosis).

### **Clorhidrato de metformina**

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

### **Pacientes geriátricos (65 años o más)**

#### **Vildagliptina**

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

### **Clorhidrato de metformina**

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

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

### **Población pediátrica (menores de 18 años de edad)**

No se dispone de datos farmacocinéticos.

### **Grupo étnico**

#### **Vildagliptina**

No hay evidencia de que el origen étnico afecte la farmacocinética de la vildagliptina.

### **Clorhidrato de metformina**

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

## **FARMACODINAMIA**

### **Galvus Met®**

Ya se ha demostrado la eficacia y la inocuidad de cada uno de los componentes por separado y también se ha evaluado la eficacia y la inocuidad de la coadministración de tales componentes en estudios clínicos que demostraron que la vildagliptina produce un beneficio adicional en los pacientes con diabetes de tipo 2 insuficientemente controlada con el clorhidrato de metformina en monoterapia.

### **Vildagliptina**

La administración de vildagliptina produce una inhibición rápida y completa de la actividad de la DPP 4. En los pacientes con diabetes de tipo 2, la administración de vildagliptina inhibió la actividad de la enzima DPP 4 durante un período de 24 horas.

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

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

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

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

## **Clorhidrato de metformina**

El clorhidrato de metformina mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo tanto la glucosa plasmática basal como la posprandial. A diferencia de las sulfonilureas, clorhidrato de metformina no produce hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, ni en sujetos normales (salvo en circunstancias especiales), y no causa hiperinsulinemia. Con el clorhidrato de metformina, la secreción de insulina permanece inalterada, mientras que las concentraciones de insulina en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática a lo largo del día pueden, incluso, descender.

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

## **VI.- CONTRAINDICACIONES**

### **Hipersensibilidad**

**Galvus Met®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a vildagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes de **Galvus Met®**.

### **Insuficiencia renal**

El tratamiento con **Galvus Met®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con depuración de creatinina <30 mL/min (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES GENERALES).

### **Insuficiencia cardíaca congestiva**

El tratamiento con **Galvus Met®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico (ver PRECAUCIONES GENERALES).

### **Acidosis metabólica**

El tratamiento con **Galvus Met®** está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo acidosis láctica o cetoacidosis diabética, curse o no con coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

## **VII.- PRECAUCIONES GENERALES**

### **Galvus Met®**

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

### **Vildagliptina**

#### **Alteración de la función hepática**

La vildagliptina no se recomienda en pacientes con alteración de la función hepática incluyendo pacientes con cifras pre-tratamiento de ALT o AST > 2.5 veces el límite superior normal.

#### **Monitoreo de enzimas hepáticas.**

Se han reportado raros casos de disfunción hepática (incluyendo hepatitis) con vildagliptina. En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y sus pruebas de función hepáticas retornaron a lo normal después de discontinuar el tratamiento. Se deben realizar pruebas de función hepática antes del tratamiento con **Galvus Met®**. El monitoreo de pruebas de función hepáticas durante el tratamiento con **Galvus Met®** se debe llevar a cabo en intervalos de 3 meses durante el primer año y periódicamente posteriormente. Los pacientes que presenten cifras elevadas de transaminasas deben ser monitoreados con una segunda prueba de función hepática para confirmar el resultado, así como de un seguimiento posterior con frecuentes pruebas de función hepática hasta que las cifras se normalicen. En caso de encontrarse un incremento en AST o ALT 3 veces superior a lo normal o mayor se recomienda discontinuar el tratamiento con **Galvus Met®**. Los pacientes que desarrollen ictericia o algún



otro signo sugerente de disfunción hepática deben discontinuar **Galvus Met®** y contactar a su médico inmediatamente. Posterior a la discontinuación del tratamiento con **Galvus Met®** y a la normalización de las pruebas de la función hepática, **Galvus Met®** no debe administrarse de nuevo.

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

### **Insuficiencia cardíaca**

Un estudio clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la NYHA, (Asociación del Corazón de Nueva York, New York Heart Association por sus siglas en inglés) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes.

No hay experiencia del uso de vildagliptina en estudios clínicos en pacientes clasificados como NYHA grado IV y por lo tanto no se recomienda el uso de **Galvus Met®** en estos pacientes.

### **Clorhidrato de metformina**

#### **Acidosis láctica**

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que ocurre más a menudo con empeoramiento agudo de la función renal o enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. Existe acumulación de metformina con el deterioro agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., debida a diarrea o vómito grave, fiebre o reducción en el consumo de líquido), el paciente debe dejar de tomar productos que contengan metformina (como **Galvus Met®**) y buscar atención médica inmediata.

Los productos farmacológicos que pueden afectar la función renal de forma aguda (como antihipertensivos, diuréticos y AINES) deben iniciarse con cuidado en pacientes tratados con productos que contengan metformina (como **Galvus Met®**). Se puede y se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo asociados, como una diabetes mal controlada, cetoacidosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES GENERALES).

#### **Diagnóstico de acidosis láctica**

Los pacientes y/o cuidadores deben ser informados sobre el riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia seguidas por coma. Si ocurren los síntomas sospechosos, el paciente debe dejar de tomar los productos que contengan metformina (como **Galvus Met®**) y buscar atención médica inmediata. Los resultados de diagnósticos de laboratorio consisten en descenso del pH sanguíneo (<7.35), concentraciones plasmáticas de lactato superiores a 5 mmol/L y aumento del desequilibrio aniónico (*anión gap*) y del cociente lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica, el tratamiento debe interrumpirse y hospitalizar de inmediato al paciente (Ver MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL).

#### **Monitoreo de la función renal**

Debe valorarse la TFG antes de iniciar el tratamiento y de forma regular en adelante (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES). Los productos que contienen metformina (como **Galvus Met®**) están contraindicados en pacientes con una TFG < 30 ml/min y debe discontinuarse de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES GENERALES). Es conocido que el clorhidrato de metformina se excreta principalmente por vía renal, por lo que el riesgo de acumulación de clorhidrato de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de alteración de la función renal. Debido a que la edad avanzada se asocia a una disminución de la función renal, la dosis de **Galvus Met®** debe titularse cuidadosamente en los adultos mayores para establecer la dosis mínima para el control glucémico adecuado y la función renal debe monitorearse regularmente. (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

## Interacciones

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

Se debe tener precaución al administrar medicamentos concomitantemente que pueden afectar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica a la metformina (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

### Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

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

### Consumo de alcohol

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

La intoxicación con alcohol se relaciona con un mayor riesgo de acidosis láctica, sobre todo en casos de ayuno, desnutrición o afección hepática.

### Concentraciones de vitamina B<sub>12</sub>

La metformina, uno de los componentes de **Galvus Met®** se ha asociado a descenso de las concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub> 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 y/o la administración de suplementos de vitamina B<sub>12</sub>. En los pacientes en tratamiento con **Galvus Met®** se recomienda vigilar los parámetros hematológicos como mínimo una vez al año, e investigar y tratar cualquier aparente anomalía. Algunas personas (por ejemplo, aquellas con un aporte o una absorción de vitamina B<sub>12</sub> o de calcio insuficientes) parecen estar predispuestas a tener concentraciones de vitamina B<sub>12</sub> inferiores a las normales. En estos pacientes puede ser útil determinar sistemáticamente las concentraciones séricas de vitamina B<sub>12</sub> como mínimo cada dos o tres años.

### Estados hipóxicos

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

### Intervenciones quirúrgicas

Se debe suspender temporalmente la administración de **Galvus Met®** antes de cualquier intervención quirúrgica bajo anestesia general, espinal o epidural (excepto los procedimientos menores que no exigen restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse antes de las 48 horas posteriores a la cirugía o hasta que el paciente haya vuelto a tomar alimentos por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

### Deterioro de la función hepática

Debido a que la alteración de la función hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, un riesgo asociado con clorhidrato de metformina, deberá evitarse la administración de **Galvus Met®** en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

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

Si un paciente con diabetes tipo 2 anteriormente bien controlada con **Galvus Met®** presenta anomalías de laboratorio o un trastorno clínico (especialmente manifestaciones vagas y poco claras de enfermedad), es preciso determinar sin



demora la presencia de cetoacidosis, acidosis láctica o ambas. En caso de acidosis, ya sea de uno u otro tipo, hay que suspender de inmediato el tratamiento con **Galvus Met®** y aplicar las medidas pertinentes.

### **Hipoglucemia**

No suele sobrevenir hipoglucemia en los pacientes en monoterapia con **Galvus Met®**, pero puede aparecer 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 ancianos, debilitados o mal nutridos, y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica, son propensos a padecer efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman beta-bloqueadores.

### **Pérdida de control de la glucemia**

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

## **VIII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

Existe experiencia insuficiente con **Galvus Met®** en mujeres embarazadas. Se han llevado a cabo estudios sobre el desarrollo embriofetal (teratológicos) en ratas y conejos con la combinación de vildagliptina y clorhidrato de metformina en una proporción de 1:10, sin que se hayan observado efectos teratógenos en ninguna de las dos especies. **Galvus Met®** no debe utilizarse durante el embarazo, salvo si los posibles beneficios justifican el riesgo para el feto. No siempre los estudios en animales permiten predecir la respuesta humana al medicamento.

### **Lactancia**

No se han realizado estudios con la asociación de los componentes de **Galvus Met®**. La metformina es excretada en la leche materna humana. No se sabe si la vildagliptina pasa o no a la leche materna humana. **Galvus Met®** no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

### **Fertilidad**

No se han realizado estudios sobre la fertilidad humana con **Galvus Met®**. Los estudios de fertilidad efectuados en ratas con dosis de vildagliptina que producen exposiciones hasta 200 veces mayores que las obtenidas con la dosis humana no han mostrado indicios de un deterioro de la fertilidad ni del desarrollo embrionario inicial a causa de la vildagliptina. La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina cuando se administró en dosis de hasta 600 mg/kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basada en comparaciones de la superficie corporal.

## **IX.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

#### **Galvus Met®**

Los datos presentados con relación a la administración de vildagliptina y metformina como combinación de dosis fija.

Se han reportado raros casos de angioedema con vildagliptina en una tasa similar a la observada en controles. Una proporción mayor de casos fue reportada cuando la vildagliptina se administró en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ECA). La mayoría de los eventos fueron leves en severidad y se resolvieron con el tratamiento de vildagliptina.

Se han reportado raros casos de disfunción hepática (incluyendo hepatitis) con vildagliptina en estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y sus pruebas de función hepáticas regresaron a lo normal después de la discontinuación del tratamiento. En datos de estudios clínicos tanto en monoterapia como terapia de adición con duración de 24 semanas, la incidencia de elevaciones de ALT o AST  $\geq 3$  veces el límite superior

normal (clasificado como presente en por lo menos en dos mediciones consecutivas o en la visita final del grupo en tratamiento) fue de 0.2%, 0.3% y 0.2% para 50 mg de vildagliptina al día, vildagliptina 50 mg dos veces al día y todos los comparadores respectivamente. Estas elevaciones en transaminasas fueron generalmente asintomáticas no progresivas en naturaleza y no asociadas con ictericia o colestasis.

En estudios clínicos con la combinación de vildagliptina más metformina, 0.4% de los pacientes se retiraron debido a efectos adversos en el grupo vildagliptina 50 mg una vez al día más metformina mientras que no se registraron discontinuaciones por eventos adversos ni en el grupo de vildagliptina 50 mg dos veces al día más metformina o en el grupo de placebo más metformina.

En los estudios clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue poco común en pacientes que recibieron vildagliptina 50 mg al día en combinación con metformina (0.9%), en pacientes con vildagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (0.5 %) y en pacientes que recibieron placebo más metformina (0.4%). No se reportaron eventos de hipoglucemia severa en los brazos de vildagliptina.

La vildagliptina tiene un efecto neutro en peso cuando se administra con metformina.

Se sabe que son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas, al instaurar la administración del clorhidrato de metformina. En el programa clínico de la vildagliptina ( $n = 2264$ ), donde la vildagliptina fue administrada a razón de 50 mg una vez al día o 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día la tasa de diarrea fue de 1.2, 3.5 y 0.8% respectivamente y la tasa de náuseas fue de 1.7, 3.7 y 1.7 % respectivamente comparado con 2.9% para ambos en el grupo de placebo ( $n= 347$ ) y 26.2% y 10.3% respectivamente en el grupo de clorhidrato de metformina ( $n= 252$ ).

Por lo general, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13.2% (50 mg una vez al día o dos veces al día) de los pacientes tratados con la asociación de vildagliptina y clorhidrato de metformina, y en el 18.1 % de los pacientes tratados sólo con clorhidrato de metformina.

### Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en estudios clínicos

A continuación se indican las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron vildagliptina, ya sea asociada a la metformina o sola, en los estudios con doble enmascaramiento, 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 ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron vildagliptina 50 mg una vez al día ( $n=233$ ) ó 50 mg dos veces al día ( $n=183$ ) como terapia de adición a metformina comparada con placebo más metformina en estudios doble ciego.

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea, temblor y mareo.

Los estudios clínicos a largo plazo hasta más de 2 años de duración no mostraron una señal de seguridad adicional o riesgos no previstos cuando vildagliptina se adicionó a metformina.

Al investigar la vildagliptina en asociación con la metformina para el tratamiento inicial, no se observaron nuevas cuestiones de seguridad ni riesgos imprevistos.

### Asociación con la insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día asociada a la insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas fue del 0.3% en el grupo de la vildagliptina y no se registraron casos de retiradas en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14.0% en el grupo de la vildagliptina y 16.4% en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del 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 vildagliptina y ninguna variación de peso en el grupo del placebo).

**Tabla 2 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día asociado a la insulina (con o sin metformina, n=371)**

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente	Cefalea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuente	Náusea, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuente	Diarrea, flatulencia
<b>Trastornos generales y del sitio de administración</b>	
Frecuente	Escalofríos
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuente	Disminución de la glucemia

#### Asociación con una SU

No se notificaron casos de abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0.6% de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5.1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1.9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina 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 vildagliptina y de -0.1 kg en el grupo del placebo)

**Tabla 3 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día asociado a la metformina y una SU (n=157)**

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente	Mareo, temblores
<b>Trastornos generales y en el lugar de la administración</b>	
Frecuente	Astenia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuente	Hipoglucemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuente	Hiperhidrosis

### Vildagliptina

En la tabla 4 se enumeran las reacciones adversas en estudios clínicos doble ciego en los que se administró vildagliptina en monoterapia.

**Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina 50 mg una vez al día (n = 409) ó 50 mg dos veces al día (n = 1,373) como monoterapia en estudios doble ciego.**

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente	Mareo
Poco Frecuente	Cefalea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco Frecuente	Estreñimiento.
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</b>	
Poco Frecuente	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas reportadas en la monoterapia con vildagliptina fueron observados a tasas superiores clínicamente significativas cuando vildagliptina fue administrada concomitantemente con metformina.

La incidencia general de discontinuaciones en estudios de monoterapia debidas a reacciones adversas no fue mayor para pacientes tratados con vildagliptina a dosis de 50 mg una vez al día (0.2%) o vildagliptina a dosis de 50 mg dos veces al día (0.1%) que para placebo (0.6%) o comparadores (0.5%)

En estudios de monoterapia, la hipoglucemia fue poco frecuentemente reportándose en 0.5% (2 de 409) de los pacientes tratados con vildagliptina 50 mg una vez al día y 0.3% (4 de 1,373) pacientes tratados con vildagliptina 50 mg dos veces al día comparados con el 0.2% (2 de 1,082) pacientes en los grupos tratados con un comparador activo o placebo con reportes de eventos no serios ni severos. La vildagliptina no modifica el peso cuando se administra en monoterapia.

Los estudios clínicos a largo plazo hasta 2 de años no mostraron señales de seguridad adicionales o riesgos previstos con vildagliptina en monoterapia.

### Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de **Galvus Met®**, se han descrito las reacciones adversas siguientes a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida.

- Hepatitis, reversible tras el retiro del medicamento (ver PRECAUCIONES GENERALES)
- Urticaria, lesiones de la piel ampollosas y exfoliativas lo que incluye pénfigo ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, en ocasiones de carácter severo.

### Clorhidrato de metformina

Las reacciones adversas conocidas a la metformina se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5: Reacciones adversas conocidas a la metformina**

<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>
--

Muy Frecuente	Pérdida del apetito
Muy raro	Acidosis láctica
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuente	Disgeusia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuente	Flatulencia, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy rara	Resultados anormales de las pruebas de la función hepática, hepatitis**
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy rara	Reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy rara	Menor absorción de vitamina B12*, resultados anormales en las pruebas de la función hepática

\*En muy raras ocasiones se ha observado un descenso de la absorción de vitamina B<sub>12</sub> 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 gastrointestinales indeseables ocurrieron con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resolvieron espontáneamente en la mayoría de los casos.

## X.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Galvus Met®

No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante cuando vildagliptina (100 mg una vez al día) se administra concomitantemente con clorhidrato de metformina (1,000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met® se han estudiado extensivamente. No obstante, el uso concomitante de ambas sustancias en pacientes en estudios clínicos o en la práctica clínica cotidiana no dio por resultado alguna interacción imprevista.

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

### Vildagliptina

La vildagliptina tiene un bajo potencial de interacción farmacológica. Debido a que la vildagliptina no es sustrato de las enzimas del citocromo P (CYP) 450, inhibe o induce dichas enzimas, no es probable que interactúe con medicamentos administrados concomitantemente que son sustratos, inhibidores o inductores de tales enzimas.

Además, la vildagliptina no afecta la depuración metabólica de la administración concomitante metabolizada por CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con fármacos prescritos frecuentemente a los pacientes con diabetes tipo 2, o con fármacos que tienen un estrecho margen terapéutico. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas tras co-administrar vildagliptina y otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina), amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

### Clorhidrato de metformina

Se conocen las siguientes interacciones farmacológicas con la metformina:

*Furosemida.* Furosemida incrementa la  $C_{\text{máx}}$  y el ABC plasmático de la metformina sin modificar la depuración renal de ésta. La metformina reduce la  $C_{\text{máx}}$  y el ABC plasmático de la furosemida sin modificar la depuración renal de ésta.

*Nifedipino.* Nifedipino incrementa la absorción, la  $C_{\text{máx}}$  y el ABC de la metformina, y también la excreción de ésta en orina. La metformina tiene efectos mínimos sobre nifedipino.

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

*Agentes de contraste yodados* – Los productos que contienen metformina (como **Galvus Met®**) deben discontinuarse antes o al momento de realizar un procedimiento imagenológico y no reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre y cuando la función renal se haya reevaluado y se encuentre estable (véa DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y la sección Precauciones Generales).

*Fármacos que reducen la depuración de la metformina.* El uso concomitante de fármacos que alteren los sistemas normales de transporte en los túbulos renales que participan en la eliminación renal de la metformina (p. ej., los inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2] o la proteína de expulsión de toxinas y fármacos [MATE], como la ranolazina, vandetanib, dolutegravir y la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina.

*Otros.* Algunos fármacos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., AINES, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, inhibidores ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II y diuréticos, en especial diuréticos de asa. Cuando se inician o se usan estos productos en combinación con productos que contienen metformina (como **Galvus Met®**), se requiere del monitoreo estrecho de la función renal. Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, antagonistas del calcio e isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente el control de la glucemia y ajustar la dosis de metformina cuando se administre o se suspenda la administración de cualquiera de estos fármacos en los pacientes.

Existe un mayor riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda (particularmente en caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) debido a la metformina, uno de los principios activos de **Galvus® Met**. Se deberá evitar el consumo de bebidas alcohólicas o de medicamentos que contengan alcohol (ver PRECAUCIONES GENERALES).

## XI.- ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

En los estudios clínicos controlados en los que se administraron 100 mg de vildagliptina al día se registró un pequeño desequilibrio numérico de informes relativos a elevaciones de transaminasas. La incidencia de elevaciones de ALT o AST mayores que tres veces el límite superior normal [LSN] (en dos determinaciones consecutivas o al final de las consultas realizadas durante el tratamiento) fue de 0.3 %, 0.9 % y 0.3 % con 50 mg diarios de vildagliptina, 100 mg diarios de vildagliptina (administrados en una sola toma o repartidos en dos tomas) y placebo, respectivamente. Tales elevaciones de las transaminasas fueron por lo general asintomáticas, de naturaleza no progresiva, y no se asociaron con colestasis ni con ictericia.

## XII.-PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

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

### Vildagliptina

#### Carcinogenicidad y mutagenicidad

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas con dosis orales de hasta 900 mg/kg (unas 200 veces mayor que la exposición humana lograda con la dosis recomendada máxima). No se observaron aumentos en la incidencia tumoral atribuibles a la vildagliptina. Se llevó a cabo un estudio de carcinogenia de dos años



de duración en ratones con dosis orales de hasta 1000 mg/kg (hasta 240 veces mayor que la exposición humana lograda con la dosis recomendada máxima). En los ratones hembra, se observó una mayor incidencia de tumores mamarios cuando la exposición a la vildagliptina era unas 150 veces superior a la exposición humana máxima prevista, pero no cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima. Se apreció una mayor incidencia de hemangiosarcomas en los ratones macho sometidos a exposiciones entre 42 y 240 veces mayores que la exposición humana máxima a la vildagliptina, así como en los ratones hembra sometidos a exposiciones unas 150 veces mayores que la exposición humana máxima. No se observaron aumentos significativos en la incidencia de hemangiosarcomas en los machos cuya exposición era aproximadamente 16 veces mayor que la exposición humana máxima a la vildagliptina, ni tampoco en las hembras cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima.

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

### **Farmacología de seguridad y toxicidad de dosis repetidas**

En un estudio de toxicología de 13 semanas de duración realizado en macacos se registraron lesiones cutáneas con dosis iguales o superiores a 5 mg/kg/día. Dichas lesiones se localizaban sistemáticamente en las extremidades (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/kg/día (casi equivalente a la exposición humana –ABC– 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 –ABC– lograda con la dosis de 100 mg) se apreciaron llagas en la cola, escaras, y exfoliación y descamación de la piel con alteraciones anatomopatológicas correlativas. Con 80 mg/kg/día o más se observaron lesiones necróticas en la cola. Cabe destacar que la vildagliptina 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 vildagliptina.

### **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 del clorhidrato de metformina en ratas (duración de la administración: 104 semanas) y ratones (duración de la administración: 91 semanas) que recibieron dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Basándose en comparaciones de la superficie corporal, estas dosis equivalen, en ambos casos, a cuatro veces la dosis máxima diaria recomendada en seres humanos, que es de 2000 mg. No se han hallado signos de carcinogenia con el clorhidrato de metformina ni en ratones macho ni en hembras. Asimismo, no se observó que el clorhidrato de metformina tuviera capacidad tumorígena en las ratas macho.

### **Toxicidad reproductiva**

Sí se constató, no obstante, una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en las ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día. Esta es una lesión espontánea frecuente en el aparato reproductor de las ratas y su relevancia en términos de resultados de estudios toxicológicos y de carcinogenicidad para los seres humanos es incierto.

### **Mutagenicidad**

En las pruebas *in vitro* siguientes no se observaron signos de que el clorhidrato de metformina tenga capacidad mutágena: Ensayo de Ames (*S. typhimurium*) y ensayo de mutación génica (células de linfoma de ratón) o de

aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). También los resultados de la prueba de los micronúcleos de ratón *in vivo* eran negativos.

### **XIII.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.

#### **Método de administración**

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

#### **Dosificación**

El uso de la terapia antihiper glucémica en el manejo de la diabetes tipo 2 debe individualizarse con base a la eficacia y tolerabilidad. El tratamiento con **Galvus Met®** no debe exceder la dosis máxima diaria de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de **Galvus Met®** debe basarse en el actual régimen de vildagliptina, clorhidrato de metformina o de ambos en el paciente.

#### **Dosis inicial en pacientes insuficientemente controlados con vildagliptina en monoterapia**

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día o 850 mg una vez al día), la administración de **Galvus Met®** puede iniciarse con un comprimido de 50 mg/500 mg dos veces al día y titularse gradualmente después de confirmar la respuesta terapéutica.

#### **Dosis inicial en pacientes insuficientemente controlados con clorhidrato de metformina en monoterapia**

Basándose en la actual dosis de clorhidrato de metformina el tratamiento con **Galvus Met®** puede iniciarse con un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ó 50 mg/1000 mg dos veces al día.

#### **Dosis inicial en pacientes que ya estén recibiendo terapia de combinación con vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados**

**Galvus Met®** puede iniciarse con un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ó 50 mg/1000 mg con base en la dosis de vildagliptina o metformina que esté recibiendo.

#### **Dosis inicial en pacientes nuevos**

El tratamiento en pacientes nuevos, **Galvus Met®** puede ser iniciado con las concentraciones de 50 mg/500 mg una vez al día y gradualmente ajustada a una dosis máxima de 50 mg/1000 mg dos veces al día después de verificar la adecuabilidad de la respuesta terapéutica.

#### **Uso en asociación con una sulfonilurea (SU) o con insulina**

La dosis de **Galvus Met®** debe proporcionar 50 mg de vildagliptina 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 destinataria**

Adultos mayores de 18 años de edad.

#### **Poblaciones Especiales**

##### **Insuficiencia renal**

Debe valorarse la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina (como **Galvus Met®**) y al menos una vez al año en adelante. En pacientes con mayor riesgo de progresión ulterior de la afección renal y en ancianos, debe valorarse la función renal con más frecuencia, p. ej., 3 a 6 meses.

La dosis diaria máxima de metformina de preferencia debe dividirse en 2 a 3 dosis diarias. Los factores que pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver PRECAUCIONES GENERALES) deben revisarse antes de considerar el inicio de productos que contengan metformina (como **Galvus Met®**) en pacientes con una TFG <60 ml/min. **Galvus**

Met® está contraindicado en pacientes con una TFG <30 ml/min debido a su componente metformina (véase la sección 5 Contraindicaciones).

Las siguientes recomendaciones de dosificación aplican a metformina y vildagliptina usadas por separado y en combinación en pacientes con afección renal. Si no se cuenta con una potencia adecuada de Galvus Met®, deben usarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

**Tabla 6: Ajustes de la dosis en pacientes con afección renal**

TFG ml/min	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es 3000 mg*. Puede considerarse la reducción de la dosis si declina la función renal.	La dosis diaria máxima es 100 mg.
45-59	La dosis de inicio no debe ser mayor de 1000 mg con una dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis de inicio no debe ser mayor de 500 mg con una dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	Metformina está contraindicada.	

\*Si se consideran necesarias dosis de metformina mayores de las disponibles con **Galvus Met®** solo.

### Insuficiencia hepática

**Galvus Met®** no está recomendado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de alteración de la función hepática incluyendo pacientes con cifras pre-tratamiento de ALT o AST > 2.5 veces el límite superior normal (ver PRECAUCIONES GENERALES).

### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se desconoce la seguridad y eficacia **Galvus Met®** en pacientes pediátricos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **Galvus Met®** en menores de 18 años de edad.

### Pacientes geriátricos (65 años o más)

Debido a que la metformina es excretada por vía renal y que los pacientes adultos mayores tienden a presentar disminución de la función renal, ésta deberá monitorearse regularmente durante el tratamiento con **Galvus Met®**. La dosis de **Galvus Met®** deberá de ser ajustada en base a la función renal en estos pacientes (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES GENERALES).

En caso de olvido de una dosis de **Galvus Met®**, ésta debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde de tomarla. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

## XIV.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

### Signos y síntomas

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

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

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

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

#### **XV.- PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES**

Caja con 30 ó 60 comprimidos.

#### **XVI.- RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 30 °C.

Consérvese la caja bien cerrada.

#### **XVII.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre en el embarazo, ni lactancia.

No se administre a menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

#### **XVIII.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Titular del registro Sanitario:

**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056

Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

**NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

#### **XIX.- NÚMERO DE REGISTRO**

Reg. No. 180M2008 SSA IV

®Marca registrada

CDS: 13-Jul-2020

NPI: Sep.2020

TN: 2020-PSB/GLC-1121-s