

PRS/jcs
Nº Ref.:MT866730/17

**MODIFICA A NOVARTIS CHILE S.A., RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO GALVUS MET 50/1000
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, REGISTRO SANITARIO
Nº F-21583/14**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 20238/18
Santiago, 1 de octubre de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de NOVARTIS CHILE S.A., por la que solicita **aprobación de nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, registro sanitario Nº F-21583/14 ; el acuerdo de la Quinta Sesión de Grupo de Trabajo para Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 17 de mayo de 2018; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- APRUÉBASE **nueva indicación terapéutica** para el producto farmacéutico **GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**, registro sanitario Nº **F-21583/14**, inscrito a nombre de **NOVARTIS CHILE S.A.**

La nueva indicación terapéutica aprobada consiste en: "Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente."

2.- Los folletos de información al profesional y al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE****GALVUS MET****(Combinación a dosis fijas de vildagliptina y metformina)**

Comprimidos recubiertos de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte al médico, farmacéutico o profesional sanitario.
Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe usarlo para otras afecciones ni darlo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
Si presenta algún efecto secundario severo o alguno que no figura en la lista incluida en este prospecto, comuníquelo a su médico, farmacéutico o profesional sanitario.

Contenido del prospecto

- 1 Qué es GALVUS MET y para qué se utiliza
- 2 Qué debe saber antes y durante el tratamiento con GALVUS MET
- 3 Cómo tomar GALVUS MET
- 4 Posibles efectos secundarios
- 5 Cómo conservar GALVUS MET
- 6 Contenido del envase e información adicional

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS	
04 OCT 2018	
N° Ref.:	MT866730/17
N° Registro:	F-21583/14
Firma Profesional:	[Firma]

1 Qué es GALVUS MET y para qué se utiliza**Qué es GALVUS MET**

GALVUS MET se presenta en forma de comprimidos que contienen dos sustancias activas: vildagliptina y clorhidrato de metformina. Estas dos sustancias pertenecen a la familia de fármacos denominados «antidiabéticos orales».

Existen tres tipos de comprimidos con las siguientes dosis de vildagliptina/clorhidrato de metformina: 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Para qué se usa GALVUS MET

GALVUS MET es un medicamento indicado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, que ayuda a controlar las concentraciones de azúcar en la sangre. Se prescribe en complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes que ya han recibido la combinación de vildagliptina y clorhidrato de metformina, en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes al tomar clorhidrato de metformina sola o vildagliptina sola, o como tratamiento antidiabético inicial cuando no se ha logrado un control adecuado con la dieta y el ejercicio solamente.

GALVUS MET también está indicado en combinación con una sulfonilurea, como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilurea.

GALVUS MET también está indicado como tratamiento aditivo a la insulina, como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico (control de las concentraciones de azúcar en la sangre) en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y metformina solamente.

Cómo funciona GALVUS MET

La diabetes de tipo 2 se desarrolla cuando el organismo no produce suficiente insulina, o cuando la insulina que produce no consigue el efecto deseado. También ocurre cuando el organismo produce demasiado glucagón.

La insulina es una sustancia que ayuda a disminuir las concentraciones de azúcar en la sangre, sobre todo después de las comidas. El glucagón es una sustancia que activa la producción de azúcar en el hígado, elevando las concentraciones de azúcar en la sangre. Estas dos sustancias son producidas por el páncreas.

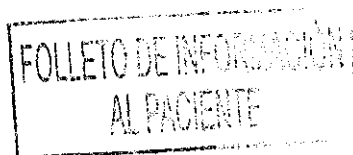
El modo de acción de GALVUS MET consiste en hacer que el páncreas produzca más insulina y menos glucagón (efecto de la vildagliptina), y ayudar al organismo a aprovechar mejor la insulina que produce (efecto del clorhidrato de metformina). De este modo, GALVUS MET ayuda a controlar las concentraciones de azúcar en la sangre.

Durante el tratamiento con GALVUS MET, es importante que continúe la dieta y/o el ejercicio que le recomendaron.

Pregunte a su médico si tiene dudas del por qué se le ha recetado este medicamento.

2 Qué debe saber antes y durante el tratamiento con GALVUS MET

Siga escrupulosamente las instrucciones del médico, aunque difieran de la información general contenida en este prospecto.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No tome GALVUS MET

- Si es alérgico (hipersensible) a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los demás componentes de GALVUS MET (enumerados en el apartado 6 y al final del apartado 2).

Si piensa que puede ser alérgico, consulte al médico.

- Si tiene la función renal muy reducida (esto lo decidirá el médico).
- Si sufrió recientemente un ataque cardíaco, si padece insuficiencia cardíaca o si presenta problemas graves de circulación sanguínea, entre ellos choque cardiovascular o dificultad para respirar.
- Si ha sufrido complicaciones severas de la diabetes, por ejemplo, cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que se caracteriza por una rápida pérdida de peso y náuseas o vómitos) o coma diabético.

Si se encuentra en cualquiera de las situaciones anteriores, no tome GALVUS MET y dígaselo al médico.

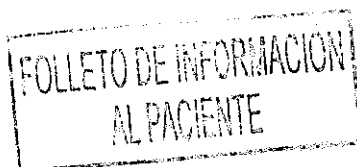
Advertencias y precauciones

Si se encuentra en cualquiera de las situaciones siguientes, dígaselo al médico, farmacéutico o profesional sanitario antes de tomar GALVUS MET:

- GALVUS MET no es un sustituto de la insulina. Por consiguiente, no debería recibir GALVUS MET para el tratamiento de la diabetes de tipo 1 (es decir, cuando su organismo es totalmente incapaz de producir insulina) ni para el tratamiento de una afección denominada «cetoacidosis diabética».
- Si presenta uno o más de los siguientes síntomas: sensación de frío o malestar, dolor muscular, somnolencia, náuseas o vómitos severos, dolor abdominal, mareos, arritmia (latidos cardíacos irregulares) o taquipnea (respiración rápida). Muy raramente, los pacientes tratados con metformina (una de las sustancias activas de GALVUS MET) han sufrido acidosis láctica (cantidad excesiva de ácido láctico en la sangre), un efecto secundario más probable en pacientes con disfunción renal.
- Si presenta náuseas, sudoración, debilidad, mareos, temblores, dolor de cabeza (signos de bajas concentraciones de azúcar en la sangre), que podrían ocurrir por no comer, por haber practicado ejercicio intenso sin comer lo suficiente o por un consumo excesivo de alcohol (normalmente estos efectos no se observan al tomar GALVUS MET solamente).

Si usted nota alguno de estos síntomas durante el tratamiento con GALVUS MET, avise de inmediato al médico, al farmacéutico o al profesional sanitario:

- Si va a someterse a una cirugía con anestesia general, debe suspender la administración de GALVUS MET durante dos días antes y dos días después de la cirugía. El médico decidirá cuándo debe detener el tratamiento con GALVUS MET y cuándo debe empezarlo de nuevo.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Si le van a hacer una radiografía de contraste (tipo de radiografía en la que se le inyecta un agente de contraste), debe interrumpir la administración de GALVUS MET antes o el mismo día de la radiografía y unos cuantos días después de ella.
- Si consume demasiado alcohol (ya sea diariamente o solo de vez en cuando).
- Si padece una afección hepática o renal.
- Si la diabetes empeora repentinamente, si sus concentraciones de azúcar en sangre son anormales o si se siente enfermo, póngase en contacto con su médico.

Monitorización durante el tratamiento con GALVUS MET

Su médico solicitará los siguientes exámenes:

- Análisis de sangre y orina regulares, a fin de medir las concentraciones de azúcar
- Pruebas de la función renal:
 - Al inicio del tratamiento
 - Al menos una vez al año durante el tratamiento
 - Con mayor frecuencia si es una persona de edad avanzada o si comienza a disminuir su función renal
- Pruebas de la función hepática:
 - Al inicio del tratamiento
 - Cada trimestre durante el primer año de tratamiento y luego regularmente
 - Si su médico le indica que debe suspender el tratamiento con GALVUS MET debido a trastornos hepáticos, nunca más deberá reanudar el tratamiento con este medicamento.
- Análisis de sangre generales al menos una vez al año
- Posiblemente, medición de las concentraciones de vitamina B12 al menos cada 2 o 3 años

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

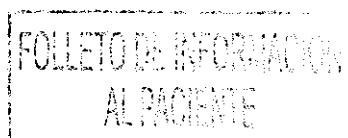
No existe información sobre el uso de GALVUS MET en niños o adolescentes (menores de 18 años). Por lo tanto, no se recomienda el uso de GALVUS MET en estos pacientes.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

Su médico solicitará pruebas de la función renal y, si se detectan trastornos renales, podría requerir exámenes más frecuentes.

Tratamiento con otros fármacos (interacciones con otros medicamentos, incluidos los biofármacos y las vacunas)

Antes de tomar GALVUS MET, dígame al médico, al farmacéutico o al profesional sanitario si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, ya que pueden interaccionar con GALVUS MET.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Esto es particularmente importante con los siguientes:

- Algunos antibióticos (p. ej., vancomicina, trimetoprima)
- Algunos antiinflamatorios (p. ej., corticoesteroides)
- Algunos antihipertensivos (p. ej., amilorida, triamtereno, nifedipino, enalapril, losartán, diuréticos)
- Algunos antiarrítmicos (p. ej., digoxina, quinidina)
- Algunos analgésicos (p. ej., morfina, diclofenaco)
- Algunos fármacos para trastornos estomacales (p. ej., cimetidina, ranitidina)
- Algunos fármacos para ciertos trastornos psiquiátricos (p. ej., fenotiazina)
- Algunos fármacos para trastornos de la tiroides
- Anticonceptivos orales y ciertos fármacos para síntomas de la menopausia o la osteoporosis (p. ej., estrógenos)

Si le tienen que poner una inyección con un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, si le van a hacer una radiografía o un escáner, debe dejar de tomar GALVUS MET antes o el mismo día de la inyección. El médico decidirá cuándo debe detener el tratamiento con GALVUS MET y cuándo debe empezar de nuevo.

No tome grandes cantidades de alcohol ni medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento con GALVUS MET.

Pregunte al médico, al farmacéutico o al profesional sanitario si no está seguro si uno de sus medicamentos está incluido en la lista anterior.

Toma de GALVUS MET con alimentos y bebidas (interacción con alimentos y bebidas)

Se recomienda tomar los comprimidos con las comidas o justo después de ellas; esto limitará las probabilidades de sufrir molestias estomacales.

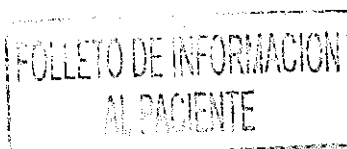
Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está embarazada, si piensa estarlo, o si tiene la intención de embarazarse. Su médico le explicará los posibles riesgos de tomar GALVUS MET durante el embarazo.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante el embarazo.

No se debe amamantar durante el tratamiento con GALVUS MET.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante la lactancia.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Conducción y uso de máquinas

Si al tomar GALVUS MET se siente mareado, no conduzca vehículos ni utilice herramientas o máquinas hasta que se normalice su estado.

Información importante sobre algunos componentes de GALVUS MET

GALVUS MET contiene hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, macrogol, estearato de magnesio, talco y dióxido de titanio.

3 Cómo tomar GALVUS MET

Tome siempre este medicamento exactamente como le haya indicado el médico o el farmacéutico. Si no está seguro de cómo utilizarlo, consulte al médico, al farmacéutico o al profesional sanitario.

No sobrepase la dosis recomendada prescrita por el médico.

Cuánto GALVUS MET tomar

Su médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de GALVUS MET deberá tomar.

La dosis habitual de GALVUS MET es de 1 a 2 comprimidos al día. No tome más de 2 comprimidos al día.

En función de su respuesta al tratamiento, el médico le recomendará una dosis mayor o menor.

Si tiene una función renal reducida, es posible que el médico le prescriba una dosis más baja. Además si está tomando un medicamento para tratar la diabetes conocido como «sulfonilurea», el médico puede que le prescriba una dosis más baja.

Su médico le prescribirá GALVUS MET solo o combinado con otros antidiabéticos, en función de su estado.

Cómo y cuándo tomar GALVUS MET

GALVUS MET debe tomarse por la mañana y/o por la noche. Se recomienda tomar los comprimidos con las comidas o justo después de ellas; esto limitará las probabilidades de sufrir molestias estomacales.

Los comprimidos deben ingerirse enteros con un poco de agua.

Durante cuánto tiempo debe tomar GALVUS MET

Tome GALVUS MET cada día durante el tiempo que le indique su médico ya que es posible que necesite un tratamiento prolongado. Su médico solicitará exámenes regulares a fin de comprobar que el tratamiento produce el efecto esperado.

Si su médico le indica que debe suspender el tratamiento con GALVUS MET debido a trastornos hepáticos, nunca más deberá reanudar el tratamiento con este medicamento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Pregunte al médico, farmacéutico o profesional sanitario si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con GALVUS MET.

Si toma más GALVUS MET del que debiera

Si tomó accidentalmente demasiados comprimidos de GALVUS MET, o si alguien más tomó su medicamento, **póngase inmediatamente en contacto con un médico** ya que podrían necesitar atención médica. De ser posible, muestre el envase al médico.

Si olvida tomar una dosis de GALVUS MET

Se recomienda tomar el medicamento cada día a la misma hora. Si se da cuenta de que ha olvidado una dosis de GALVUS MET, tómela lo más pronto posible y luego tome la siguiente a la hora habitual. Sin embargo, si ya es casi hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar el comprimido olvidado.

4 Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, GALVUS MET puede producir efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

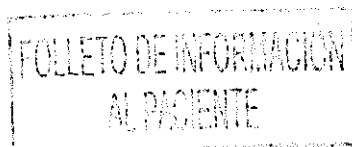
Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Deje de tomar GALVUS MET y busque ayuda médica inmediatamente si usted sufre alguno de los síntomas que se señalan a continuación.

- Sensación de frío o malestar, dolor muscular, somnolencia, náuseas o vómitos severos, dolor abdominal, pérdida de peso inexplicable, mareos, arritmia o taquipnea (síntomas de acidosis láctica). Si esto sucede, **debe parar de tomar GALVUS MET y ponerse en contacto con un médico o acudir al hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede ocasionar un coma.
- Cara, lengua o garganta hinchadas, dificultad para deglutir, dificultad para respirar, aparición abrupta de sarpullido o ronchas (síntomas de una reacción alérgica severa denominada «angioedema»).
- Piel y ojos amarillentos, náuseas, pérdida del apetito, orina oscura (posibles síntomas de trastornos hepáticos).
- Dolor severo en la parte superior del estómago (posible síntoma de inflamación del páncreas).
- Dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, confusión, irritabilidad, hambre, taquicardia, sudoración, nerviosismo (posibles síntomas de bajas concentraciones de azúcar en la sangre o «hipoglucemia»).

Si usted experimenta cualquier efecto secundario grave, **deje de tomar este medicamento y dígaselo al médico de inmediato**.

Efectos muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida del apetito.

Efectos frecuentes: *pueden afectar a lo sumo a 1 de cada 10 pacientes*

- Mareos, dolor de cabeza, temblores, sabor a metal en la boca.

Efectos infrecuentes: *pueden afectar a lo sumo a 1 de cada 100 pacientes*

- Estreñimiento, manos, tobillos o pies hinchados (edema).

Efectos muy raros: *pueden afectar a lo sumo a 1 de cada 10 000 pacientes*

- Enrojecimiento de la piel, comezón, disminución de las concentraciones sanguíneas de vitamina B₁₂, resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

Otros posibles efectos secundarios

A continuación se indican otros efectos secundarios posibles. Si le afectan mucho, dígaselo al médico, farmacéutico o profesional de la salud que le atiende.

Efectos secundarios frecuentes (que podrían presentarse en menos de 1 de cada 10 pacientes).

Efectos secundarios infrecuentes (que podrían presentarse en menos de 1 de cada 100 pacientes).

Algunos pacientes han sufrido los siguientes efectos secundarios **al tomar GALVUS MET e insulina:**

- Efectos frecuentes: dolor de cabeza, escalofríos, náuseas, ardor de estómago, disminución de las concentraciones de azúcar en la sangre.
- Efectos infrecuentes: diarrea, flatulencia

Algunos pacientes han sufrido los siguientes efectos secundarios **al tomar GALVUS MET y una sulfonilurea:**

- Efectos frecuentes: mareos, temblores, debilidad, sudoración excesiva.

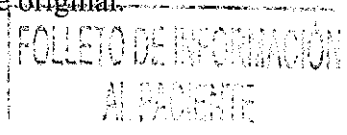
Algunos pacientes han sufrido otros efectos secundarios **al tomar GALVUS MET solo o combinado con otro antidiabético:**

- Sarpullido con comezón, zonas de piel descamada o ampollas, dolor articular.

Si presenta algún otro efecto secundario no enumerado en este prospecto, dígaselo al médico, farmacéutico o profesional sanitario.

5 Cómo conservar GALVUS MET

- Almacenar a no más de 30°C.
- Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Condiciones de conservación específicas del país, dependiendo del envase
- No utilizar el medicamento después de la fecha de caducidad indicada en la caja.
- Conservar el producto en el envase original.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- No usar GALVUS MET si el envase está dañado o en caso de violación del cierre de garantía.

6 Contenido del envase e información adicional

Contenido de GALVUS MET

Las **sustancias activas** de GALVUS MET son la vildagliptina y el clorhidrato de metformina.

Los **otros ingredientes (excipientes)** de GALVUS MET son ~~hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, macrogel, estearato de magnesio, talco y dióxido de titanio~~ (colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula autorizada en el registro sanitario).

Esta información puede diferir en algunos países.

Presentación de GALVUS MET y contenido del envase

GALVUS MET se suministra:

- 50 mg/500 mg: comprimidos recubiertos
- 50 mg/850 mg: comprimidos recubiertos
- 50 mg/1000 mg: comprimidos recubiertos

Existen tres tipos de comprimidos con las siguientes dosis:

- Comprimido con 50 mg de vildagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina.
- Comprimido con 50 mg de vildagliptina y 850 mg de clorhidrato de metformina.
- Comprimido con 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Esta información puede diferir en algunos países.

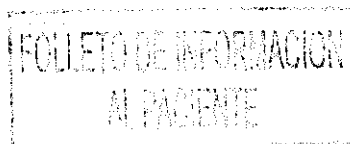
Titular de la autorización de comercialización

Novartis Chile S.A

Fabricante

Ver envase secundario

En caso de requerir información adicional sobre este medicamento, contacte a su médico, farmacéutico o al Departamento Médico de Novartis Chile S.A, al fono 23500200.



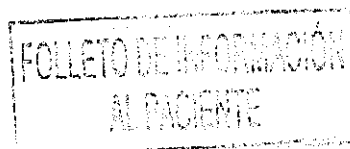
Ref.: MT866730/17

Reg. I.S.P. N° F-21583/14

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Fecha de la última aprobación de este prospecto:

2016-PSB/GLC-0844-s



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET

(combinación a dosis fijas de vildagliptina y metformina)

50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg,
comprimidos recubiertos

Antidiabéticos, combinaciones de antihiper glucemiantes orales

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

- 50 mg/500 mg: comprimidos recubiertos
- 50 mg/850 mg: comprimidos recubiertos
- 50 mg/1000 mg: comprimidos recubiertos

Sustancias activas

Vildagliptina

Clorhidrato de metformina

Los comprimidos de Galvus Met están disponibles en tres presentaciones con las siguientes dosis:

- 50 mg de vildagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina.
- 50 mg de vildagliptina y 850 mg de clorhidrato de metformina.
- 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Principios activos

Vildagliptina y metformina

Algunas dosis farmacéuticas pueden no estar disponibles en algunos países.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS	
04 OCT 2018	
N° Ref.: MT866730/17	
N° Registro: F-21583/14	
Firma Profesional:	

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Excipientes

~~Hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, macrogol, estearato de magnesio, talco y dióxido de titanio~~ (colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula autorizada en el registro sanitario).

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus 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 clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus Met está indicado en combinación con una sulfonilurea (SU) (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilurea.

Galvus 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 con una dosis estable de insulina y metformina solamente.

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

El tratamiento antihiper glucemiante para el control de la diabetes de tipo 2 debe ajustarse individualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Galvus Met no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Galvus Met depende de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo el paciente en ese momento.

~~Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con la vildagliptina en monoterapia~~

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con el 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 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

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

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 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50 mg/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento fue satisfactoria.

Uso en combinación con una sulfonilurea 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 que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Cuando se usa en combinación con una sulfonilurea, se debe usar la dosis más baja posible de la sulfonilurea, con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia.

La seguridad y eficacia de vildagliptina como triple terapia oral en combinación con metformina y una tiazolidindiona no han sido establecidas.

Población destinataria general

Adultos mayores de 18 años

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) en pacientes con una FG <60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG <30 ml/min debido a su componente de metformina (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Galvus 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 disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
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 Galvus Met por sí solo.

Disfunción hepática

Galvus Met no se recomienda en pacientes con signos clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de alanina-aminotransferasa (ALAT) o aspartato-aminotransferasa (ASAT) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN) de valores (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Galvus Met en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Galvus Met en los pacientes de edad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

avanzada debe ajustarse según la función renal (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Modo de administración

Administración oral

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

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus Met, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

Galvus Met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN - Excipientes).

Pacientes con disfunción renal

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Insuficiencia cardíaca congestiva

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Acidosis metabólica

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Galvus Met

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 o con cetoacidosis diabética.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vildagliptina**Pacientes con disfunción hepática**

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de ASAT o ALAT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un estudio clínico con vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la *New York Heart Association* (NYHA) 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 un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**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 Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción 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 (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES).

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (*anion gap*) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente (véase el apartado SOBREDOSIS).

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG) (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES).

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (véase el apartado 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 productos que contengan metformina (como Galvus 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 estable (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES).

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus 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 no deberá reanudarse hasta 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 estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo fármacos que contienen metformina (como Galvus Met).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, como mínimo cada dos o tres años.

**Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2
previamente controlada**

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender inmediatamente la administración de Galvus Met y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Galvus Met no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Galvus Met

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como combinación libre o combinación a dosis fijas.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALAT o ASAT por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

En los estudios clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa de estudios clínicos sobre la monoterapia con vildagliptina ($n = 2264$), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de 50 mg dos veces al día o de 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 el placebo ($n = 347$) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con el clorhidrato de metformina ($n = 252$).

En el caso de los estudios sobre la biterapia con vildagliptina y metformina, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con la combinación de vildagliptina (50 mg una o dos veces al día) y clorhidrato de metformina, frente al 18,1% de los pacientes tratados solo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron la vildagliptina en monoterapia o como tratamiento aditivo a la metformina, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100 - < 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000 - < 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 2: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día ($n = 233$) o 50 mg dos veces al día ($n = 183$) como tratamiento aditivo a la metformina en comparación con la combinación de placebo y metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareos, cefalea

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno 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 sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

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

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n = 371)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Combinación con una sulfonilurea

No se notificaron 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 de hipoglucemia severa.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (*n* = 157)

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

Vildagliptina

La Tabla 5 presenta las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (*n* = 409) o 50 mg dos veces al día (*n* = 1373) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina en monoterapia registró un aumento de frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró junto con la metformina.

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

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus Met e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento (véase también el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina.

Tabla 6: Reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Flatulencia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	
Muy raras	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
Pruebas complementarias	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂ *, pruebas de la función hepática anormales

*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy raramente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B₁₂, que por lo general parece no revestir importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha causa posible en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o de hepatitis que se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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.

INTERACCIONES

Galvus Met

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) y el clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Además, la vildagliptina no afecta a la depuración de los fármacos 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 suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{\text{máx}}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{\text{máx}}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la metformina y también su eliminación urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus 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 estable (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con la metformina al competir por los mismos sistemas de transporte en los túbulos renales. Así, se ha observado que la concentración plasmática o sanguínea de metformina y su AUC aumentan un 60% y un 40%, respectivamente, cuando se coadministra con la cimetidina. La metformina no afecta a la farmacocinética de la cimetidina. Pese a que tales interacciones no dejan de ser teóricas (salvo con la cimetidina), se recomienda la cuidadosa supervisión de los pacientes y de las dosis de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y de tales medicamentos.

Otras

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 (AINE) —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 productos que contienen metformina (como Galvus 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 corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente la glucemia y ajustar la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

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 (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

La experiencia disponible con Galvus Met en mujeres embarazadas es insuficiente. Se han llevado a cabo estudios sobre el desarrollo embrionario (estudios teratológicos) en ratas y conejos con la combinación de vildagliptina y clorhidrato de metformina en una proporción de 1:10, sin que se observaran efectos teratogénicos en ninguna de las dos especies. Galvus Met no debe emplearse durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre justifique los riesgos potenciales para el feto. No siempre los estudios en animales permiten predecir la respuesta humana al medicamento.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se han realizado estudios con la combinación de los componentes de Galvus Met. La metformina pasa a la leche materna. No se sabe si la vildagliptina pasa a la leche humana. Por lo tanto, Galvus Met no debe administrarse a las mujeres lactantes.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

No se han estudiado los efectos de Galvus Met en la fecundidad humana. Los estudios de fecundidad 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 fecundidad ni del desarrollo embrionario inicial a causa de la vildagliptina. En ratas, la fecundidad de las hembras y los machos no se vio afectada tras la administración de dosis de metformina de hasta 600 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente tres veces la dosis máxima recomendada para el ser humano tomando como base de comparación la superficie corporal.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

SOBREDOSIS**Signos y síntomas****Vildagliptina**

La vildagliptina se administró en dosis de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg una vez al día a voluntarios sanos (de siete a catorce individuos por grupo de tratamiento) durante un máximo de 10 días consecutivos. Se toleraron bien las dosis de hasta 200 mg. Con la dosis de 400 mg hubo tres casos de dolor muscular y casos únicos de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y elevaciones transitorias de la lipasa (del doble del LSN). Con la dosis de 600 mg, un individuo presentó edema en los pies y las manos y un aumento excesivo de las concentraciones de creatina-fosfoquinasa, acompañado de elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (ASAT), la proteína C-reactiva y la mioglobina. Otros tres sujetos del mismo grupo posológico presentaron edema en ambos pies, acompañado de parestesia en dos casos. Todos los síntomas y anomalías de laboratorio se resolvieron después de retirar el medicamento de estudio.

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

Clorhidrato de metformina

Se han descrito casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, algunos con ingestión de cantidades superiores a 50 g. En un 10% de los casos se observó hipoglucemia, pero no se ha establecido una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se ha notificado acidosis láctica en un 32% de los casos de sobredosis de clorhidrato de metformina. El clorhidrato de metformina es dializable y tiene una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por consiguiente, la hemodiálisis puede ser útil para eliminar el fármaco acumulado si se sospecha que el paciente ha ingerido una sobredosis de clorhidrato de metformina.

En caso de sobredosis debe instaurarse un tratamiento de apoyo adaptado a los signos y síntomas clínicos del paciente.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Modo de acción**

Galvus Met es una combinación de dos antihiper glucemiantes con modos de acción diferentes que mejora 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Tal inhibición conduce a un aumento de las concentraciones endógenas en ayunas y posprandiales de las hormonas incretínicas 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 glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y utilización de 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 membranares de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

Farmacodinamia**Galvus Met**

Ya se ha demostrado la eficacia y la seguridad de cada uno de los componentes por separado y también se ha evaluado la eficacia y la seguridad 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 (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Vildagliptina

La administración de vildagliptina inhibe rápida y completamente la actividad de la DPP-4. En los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, la vildagliptina inhibió la actividad de la DPP-4 durante 24 horas.

Como la vildagliptina eleva las concentraciones endógenas de las incretinas anteriormente citadas, 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 vildagliptina 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), la vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.

Como la vildagliptina 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. La disminución de la secreción inadecuada de glucagón durante las comidas atenúa a su vez 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 posprandial de glucosa hepática y reduce la glucemia.

Con la vildagliptina 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

lipidemia posprandial que no se asocia con la mejora de la función de los islotes inducida por el efecto de la vildagliptina en las incretinas.

Clorhidrato de metformina

El 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 posprandial. A diferencia de las sulfonilureas, no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2 ni en los sujetos 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, el clorhidrato de metformina ejerce efectos favorables en el metabolismo de los lípidos, independientemente de su actividad sobre la glucemia. Ello se ha visto con dosis terapéuticas en estudios clínicos comparativos de medio o largo plazo: el clorhidrato de metformina reduce las concentraciones de colesterol total, colesterol de las LDL y triglicéridos.

Farmacocinética

Absorción

Galvus Met

En los estudios de bioequivalencia de las tres dosis farmacéuticas de Galvus Met (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg) frente a las dosis correspondientes de la combinación de vildagliptina y de clorhidrato de metformina en comprimidos separados, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) de las dos sustancias activas de los comprimidos Galvus Met —vildagliptina y clorhidrato de metformina— resultaron ser equivalentes a las de los comprimidos separados.

El consumo de alimentos no alteró el grado ni la velocidad de absorción de la vildagliptina contenida en Galvus Met. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC del clorhidrato de metformina contenido en Galvus Met disminuyeron un 26% y un 7%, respectivamente, cuando se administró con alimentos. La administración con alimentos también retrasa la absorción del clorhidrato de metformina, como quedó reflejado en el valor de $T_{\text{máx}}$ (de 2,0 a 4,0 horas). Estas modificaciones de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC son similares pero inferiores a las observadas con la administración posprandial del clorhidrato de metformina. Los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de la vildagliptina y del clorhidrato de metformina contenidos en Galvus Met fueron similares a los que se observan cuando ambas sustancias activas se administran con alimentos por sí solas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vildagliptina

Tras la administración oral en ayunas, la vildagliptina se absorbe rápidamente y alcanza su concentración plasmática máxima en 1,75 horas. La administración con alimentos disminuye levemente la velocidad de absorción de la vildagliptina, lo que se refleja en una reducción del 19% en las concentraciones plasmáticas máximas y una prolongación hasta 2,5 horas del tiempo necesario para alcanzarlas. El grado de absorción no varía y los alimentos no modifican la exposición total (AUC).

Clorhidrato de metformina

La biodisponibilidad absoluta del clorhidrato de metformina tras la administración de un comprimido de 500 mg en ayunas es del 50% a 60% aproximadamente. 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 $C_{\text{máx}}$ media desciende un 40%, el AUC disminuye un 25%, y el $T_{\text{máx}}$ se prolonga 35 minutos (cifras aproximadas) 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.

Distribución**Vildagliptina**

La vildagliptina apenas se fija a proteínas plasmáticas (9,3%) y se distribuye equitativamente entre el plasma y los eritrocitos. El volumen medio de distribución de la vildagliptina en el estado estacionario (V_{ss}) tras la administración intravenosa es de 71 litros, lo que indica una distribución extravascular.

Clorhidrato de metformina

El volumen de distribución aparente (V/F) del clorhidrato de metformina tras la administración de dosis orales únicas de 850 mg es en promedio de 654 ± 358 litros. Solamente un porcentaje insignificante se une a las proteínas plasmáticas, a diferencia de lo que ocurre con las sulfonilureas, cuya unión a dichas proteínas es superior al 90%. El clorhidrato de metformina se reparte entre los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. Con las dosis clínicas y las pautas posológicas habituales, las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de metformina alcanzan su estado de equilibrio en un plazo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a $1 \mu\text{g/ml}$. En los estudios clínicos comparativos del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de esta sustancia no superaron los $5 \mu\text{g/ml}$, ni siquiera con las dosis máximas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Biotransformación y 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 principal metabolito (LAY151) carece de actividad farmacológica, es producto de la hidrólisis del grupo ciano y representa el 57% de la dosis; el siguiente metabolito en orden de importancia es el producto de la hidrólisis del grupo amida, que representa el 4% de la dosis. Un estudio *in vivo* realizado en ratas con deficiencia de DPP-4 mostró que la DPP-4 contribuye parcialmente a la hidrólisis de la vildagliptina. Las enzimas del citocromo P450 no metabolizan la vildagliptina en grado cuantificable. Los estudios *in vitro* indican que la vildagliptina no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450.

Clorhidrato de metformina

La metformina se elimina en forma inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en el ser humano.

Eliminación**Vildagliptina**

Tras la administración oral de [¹⁴C]-vildagliptina, cerca del 85% de la dosis se excreta 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 después de la administración oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, la depuración plasmática total y la depuración renal de la vildagliptina son de 41 litros/hora y de 13 litros/hora, respectivamente. La vida media de eliminación tras la administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas en promedio. La vida media de eliminación tras la administración oral es de aproximadamente 3 horas y es independiente de la dosis.

Clorhidrato de metformina

Los estudios en los que se han administrado dosis únicas por vía intravenosa a voluntarios sanos demuestran que el clorhidrato de metformina se elimina inalterado en la orina y no es objeto de metabolismo hepático (no se ha identificado ningún metabolito en el ser humano) ni de excreción biliar. 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, alrededor del 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 cual indica que la masa eritrocitaria puede ser un compartimento de distribución.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Linealidad

La vildagliptina se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad oral absoluta del 85%. Las concentraciones plasmáticas máximas de la vildagliptina y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) aumentan de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéuticas.

Poblaciones especiales**Sexo biológico****Vildagliptina**

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

Clorhidrato de metformina

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

Obesidad**Vildagliptina**

Los parámetros farmacocinéticos de la vildagliptina no dependen del índice de masa corporal (IMC). El IMC no afecta a la inhibición de la DPP-4 conseguida con la vildagliptina.

Disfunción hepática**Vildagliptina**

El efecto de la deficiencia hepática en la farmacocinética de la vildagliptina se evaluó en sujetos con disfunción hepática leve, moderada y severa según la puntuación de Child-Pugh (puntuación que varió entre 6 para los casos leves y 12 para los casos severos) en comparación con individuos con función hepática normal. Tras la administración de una sola dosis de 100 mg, la exposición a la vildagliptina disminuyó un 20% en los individuos con disfunción hepática leve y un 8% en los individuos con disfunción hepática moderada, pero aumentó un 22% en los que padecían una disfunción severa. La variación máxima



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(aumento o disminución) de la exposición a la vildagliptina es de aproximadamente un 30%, por lo que no reviste importancia clínica. No se observó correlación entre el grado de disfunción hepática y las variaciones de la exposición a la vildagliptina.

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Clorhidrato de metformina

No se han realizado estudios farmacocinéticos sobre el clorhidrato de metformina en sujetos con disfunción hepática.

Disfunción renal**Vildagliptina**

En promedio, el AUC de la vildagliptina aumentó, respectivamente, 1,4, 1,7 y 2 veces en pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa con respecto a voluntarios sanos normales. El AUC del metabolito LAY151 aumentó 1,6, 3,2 y 7,3 veces, mientras que el del metabolito BQS867 aumentó 1,4, 2,7 y 7,3 veces, en pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa, respectivamente, con respecto a voluntarios sanos. Los escasos datos disponibles sobre pacientes con nefropatía terminal indican que la exposición a la vildagliptina es similar a la de aquellos con disfunción renal severa. Las concentraciones de LAY151 en pacientes con nefropatía terminal fueron unas 2 a 3 veces mayores que las de los pacientes con disfunción renal severa.

La vildagliptina fue escasamente hemodializable (3% en una sesión de hemodiálisis de 3-4 horas que empezó 4 horas después de la dosis).

Clorhidrato de metformina

En los pacientes con disfunción renal (determinada a través de la depuración de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea del clorhidrato de metformina se prolonga y la depuración renal disminuye proporcionalmente al descenso de la depuración de creatinina.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**Vildagliptina**

En sujetos sanos de edad avanzada (mayores de 70 años), la exposición total a la vildagliptina (100 mg una vez al día) fue un 32% mayor, y se observó un aumento del 18% de la concentración plasmática máxima en comparación con sujetos sanos más jóvenes (de 18 a 40 años). Estas variaciones carecen de importancia clínica. En el intervalo de edades estudiado, la edad no alteró la inhibición de la DDP-4 conseguida con la vildagliptina.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clorhidrato de metformina

Los escasos datos procedentes de los estudios farmacocinéticos comparativos del clorhidrato de metformina efectuados en ancianos sanos indican que la depuración plasmática total del fármaco es menor, la vida media más larga y la $C_{\text{máx}}$ mayor que en los sujetos sanos más jóvenes. Estos datos indican que los cambios que experimenta la farmacocinética del clorhidrato de metformina con el envejecimiento se deben fundamentalmente a un cambio en la función renal.

No debe administrarse Galvus Met a pacientes mayores de 80 años a no ser que la determinación de la depuración de creatinina demuestre que no hay menoscabo de la función renal.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupo étnico**Vildagliptina**

No hay indicios de que el grupo étnico de un individuo afecte a la farmacocinética de la vildagliptina.

Clorhidrato de metformina

No se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos del clorhidrato de metformina según la raza. En los ensayos clínicos comparativos del clorhidrato de metformina realizados en pacientes con diabetes de tipo 2, el efecto antihiperglucemiante fue comparable entre las personas de raza blanca ($n = 249$), de raza negra ($n = 51$) y de origen hispano ($n = 24$).

ESTUDIOS CLÍNICOS**Galvus Met**

En un estudio clínico con doble enmascaramiento y comparativo con placebo realizado en pacientes con diabetes de tipo 2 que no habían conseguido un control adecuado de la hiperglucemia con la dosis máxima de clorhidrato de metformina, la adición de vildagliptina (50 mg una vez al día o 100 mg diarios en dos tomas) durante 24 semanas dio lugar a reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} y a un incremento de la proporción de pacientes que consiguieron una reducción de la HbA_{1c} de al menos un 0,7% frente a los pacientes que siguieron tomando solamente el clorhidrato de metformina. La media inicial de la HbA_{1c} (%) de los grupos se encontraba entre el 8,3% (en el grupo tratado con placebo más clorhidrato de metformina) y el 8,4% (en los dos grupos tratados con vildagliptina más clorhidrato de metformina). La combinación de vildagliptina y

[Firma]
[Firma]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

clorhidrato de metformina dio lugar a reducciones medias adicionales estadísticamente significativas de la HbA_{1c} en comparación con el placebo (diferencias intergrupales de -0,7% y -1,1% con 50 mg y 100 mg de vildagliptina, respectivamente). La proporción de pacientes que consiguieron un descenso consistente y clínicamente importante de la HbA_{1c} (definido como una disminución $\geq 0,7\%$ con respecto al valor inicial) fue significativamente mayor en los dos grupos tratados con vildagliptina más clorhidrato de metformina (46% y 60%, respectivamente) que en el tratado con clorhidrato de metformina más placebo (20%). El peso de los pacientes que recibieron la combinación de vildagliptina y clorhidrato de metformina no varió de forma significativa con respecto al inicio. Al cabo de 24 semanas, la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, había descendido con respecto a los valores iniciales en los grupos tratados con la combinación de vildagliptina y clorhidrato de metformina. Las variaciones medias con respecto a los valores iniciales fueron de -2,0/-0,8 mmHg, -3,5/-2,2 mmHg y -0,8/-0,1 mmHg en los pacientes tratados con clorhidrato de metformina combinado con 50 mg de vildagliptina una vez al día, 50 mg de vildagliptina dos veces al día, o placebo, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales osciló entre el 10% y el 15% en los grupos tratados con vildagliptina más clorhidrato de metformina, frente al 18% en el grupo tratado con clorhidrato de metformina y placebo.

El efecto de la combinación de vildagliptina y clorhidrato de metformina se investigó en otro ensayo clínico con doble enmascaramiento y comparativo con placebo de 52 semanas de duración (ensayo principal de 12 semanas más una extensión de 40 semanas) en el que participaron 132 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con dosis estables de clorhidrato de metformina (entre 1500 mg y 3000 mg diarios). Con la adición de vildagliptina (50 mg una vez al día) al clorhidrato de metformina, al cabo de 12 semanas de estudio se obtuvo una reducción adicional estadísticamente significativa de la HbA_{1c} media (variación: -0,6%) con respecto al valor inicial, en comparación con el placebo más clorhidrato de metformina (+0,1%) (concentración inicial media de HbA_{1c} del 7,7% y 7,9%, respectivamente). De estos pacientes, 71 siguieron recibiendo un tratamiento adicional con vildagliptina o placebo durante 40 semanas más (extensión con doble enmascaramiento y comparativa con placebo). Al cabo de las 52 semanas, la variación media de la HbA_{1c} con respecto al valor inicial fue significativamente mayor y sostenida en los pacientes tratados con vildagliptina (50 mg) más clorhidrato de metformina que en los que siguieron tomando únicamente el clorhidrato de metformina (diferencia entre grupos: -1,1%), lo cual indica un efecto duradero en el control de la glucemia. En cambio, en el grupo tratado con clorhidrato de metformina más placebo, el control de la glucemia se deterioró a lo largo del estudio.

En un estudio de 24 semanas de duración (LAF2354) se comparó la vildagliptina (50 mg dos veces al día) con la pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes que no habían conseguido un control adecuado con la metformina. Con respecto a una concentración media inicial de HbA_{1c} del 8,4%, se consiguió una reducción del 0,9% al añadir vildagliptina a la metformina y del 1,0% al añadir pioglitazona a la metformina. En los pacientes con una concentración inicial de HbA_{1c} $> 9,0\%$, la reducción fue mayor (1,5%) en ambos grupos de tratamiento. Se apreció un aumento de peso de 1,9 kg en los pacientes que

[Firma]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

recibieron la combinación de pioglitazona y metformina. Se apreció un aumento de peso de 0,3 kg en los pacientes que recibieron la combinación de vildagliptina y metformina. En la prolongación del estudio de 28 semanas de duración, se observó una reducción similar de la concentración de HbA_{1c} entre los grupos terapéuticos, pero se acentuó la diferencia entre las variaciones de peso.

En un estudio a largo plazo de más de 2 años de duración (LAF2308) se comparó la vildagliptina (100 mg al día) con la glimepirida (hasta 6 mg al día) en pacientes tratados con metformina. Al cabo de un año, la reducción media de la concentración de HbA_{1c} fue del 0,4% al añadir vildagliptina a la metformina y del 0,5% al añadir glimepirida a la metformina. La variación de peso fue de -0,2 kg con la vildagliptina y de +1,6 kg con la glimepirida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de la vildagliptina (1,7%) fue significativamente menor que en el de la glimepirida (16,2%). Al final del estudio (2 años), las concentraciones de HbA_{1c} fueron similares a los valores iniciales en los dos grupos de tratamiento, pero se mantuvieron las diferencias entre las variaciones de peso y las incidencias de hipoglucemia.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Se efectuó un estudio comparativo con placebo en 449 pacientes, aleatorizado, con doble enmascaramiento y de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de vildagliptina (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 ($N=173$) la coadministración de metformina. La combinación de vildagliptina e insulina redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c} en comparación con el placebo. En la población general, la reducción media, ajustada por el efecto 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 el efecto placebo, de la concentración de HbA_{1c} fue del 0,63% y del 0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue del 8,4% y del 7,2% en los grupos de la vildagliptina y del placebo, respectivamente. Se observó una variación de peso de +0,2 kg y -0,7 kg en los grupos de la vildagliptina y del placebo, respectivamente.

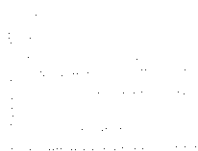
Se efectuó un ensayo comparativo con placebo en 318 pacientes, aleatorizado, con doble enmascaramiento y de 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de vildagliptina (50 mg dos veces al día) con metformina (≥ 1500 mg al día) y glimepirida (≥ 4 mg al día). En comparación con el placebo, la triterapia con vildagliptina, metformina y glimepirida redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c}: la reducción media, ajustada por el efecto placebo, fue del 0,76%, partiendo de una concentración inicial media de HbA_{1c} del 8,8%.

Vildagliptina

Más de 15 000 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en estudios clínicos con doble enmascaramiento, comparativos con placebo o con fármacos de referencia, de hasta más de 2 años de duración. En dichos estudios, la vildagliptina se administró a más de 9000 pacientes en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día. Más de 5000 varones y de 4000 mujeres recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día o 100 mg de vildagliptina al día. Más de 1900 pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día o con 100 mg de vildagliptina al día eran mayores de 65 años. En estos estudios, la vildagliptina se administró en monoterapia a pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados anteriormente con antidiabéticos, o en combinación con otros fármacos a pacientes que no habían conseguido un control adecuado con otros antidiabéticos.

En general, la vildagliptina mejoró el control glucémico cuando se administró en monoterapia o combinada con clorhidrato de metformina, a juzgar por las reducciones clínicamente importantes de la HbA_{1c} y de la glucosa plasmática en ayunas que se observaron entre el inicio y el final del periodo de observación. Las mejoras de la homeostasis de la glucosa fueron duraderas cuando la vildagliptina se administró sola o combinada con clorhidrato de metformina en los estudios de hasta 52 semanas de duración.

Se realizó un estudio con doble enmascaramiento, aleatorizado y multicéntrico de 52 semanas de duración en pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia cardíaca congestiva (clases I a III de la NYHA) a fin de evaluar el efecto de 50 mg de vildagliptina,



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

administrados dos veces al día ($N = 128$), sobre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en comparación con el placebo ($N = 126$). La vildagliptina no se asoció a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. Los eventos cardiovasculares validados estuvieron globalmente equilibrados. Se observó un número ligeramente mayor de eventos cardíacos en los pacientes con insuficiencia cardíaca de la clase III de la NYHA tratados con vildagliptina que en los del grupo del placebo. No obstante, habida cuenta del desequilibrio de riesgo cardiovascular al inicio, favorable al grupo del placebo, y del número reducido de eventos, no se pueden sacar conclusiones en firme. La vildagliptina redujo significativamente la concentración de HbA_{1c} en comparación con el placebo (diferencia del 0,6%) con respecto al valor medio inicial del 7,8%. La incidencia de hipoglucemia en la población total fue del 4,7% en el grupo de la vildagliptina y del 5,6% en el del placebo.

Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de los eventos cardiovasculares validados de forma prospectiva e independiente que se registraron en 37 estudios clínicos de fase III y IV, correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados, con duraciones de hasta más de 2 años. El metanálisis incluyó a 9599 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptina u.v.d. y d.v.d. e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves validados (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) fue similar entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos combinados de fármacos de referencia y placebo (cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%; 0,61; 1,11]), lo cual avala la inocuidad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de los diferentes tipos de 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 requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los pacientes tratados con vildagliptina (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 el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptina.

Clorhidrato de metformina

Un estudio aleatorizado y prospectivo (UKPDS) ha confirmado el beneficio a largo plazo del control riguroso de la glucemia en la diabetes de tipo 2. El análisis de los resultados correspondientes a los pacientes con sobrepeso que recibieron el clorhidrato de metformina tras el fracaso de la dieta por sí sola reveló:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Se han realizado estudios en animales de hasta 13 semanas de duración con la combinación de sustancias activas que componen Galvus Met. No se han identificado efectos tóxicos nuevos asociados a dicha combinación. Los datos siguientes provienen de los estudios que se llevaron a cabo con la vildagliptina o la metformina solas.

Vildagliptina

Carcinogenia y mutagenia

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 la vildagliptina. 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 la vildagliptina 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 vildagliptina 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 la vildagliptina, ni

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

tampoco en las hembras cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima.

La vildagliptina 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 realizados en ratas y ratones a los que se administró el fármaco por vía oral no revelaron poder clastógeno ni aneuploidógeno alguno con concentraciones de hasta 2000 mg/kg (aproximadamente 400 veces mayor que la exposición humana máxima). Utilizando esta misma dosis, también fue negativa la microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón *in vivo* (ensayo «cometa»).

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

En un estudio de toxicidad de 13 semanas de duración en macacos de Java (*Macaca fascicularis*) se observaron lesiones cutáneas con dosis ≥ 5 mg/kg/día. Dichas lesiones se localizaban sistemáticamente en las partes acras (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/kg/día (prácticamente equivalente a la exposición humana [AUC] conseguida con la dosis de 100 mg), solo se observaron ampollas, que fueron reversibles sin necesidad de interrumpir el tratamiento y que no se acompañaron de anomalías anatomopatológicas. Con dosis ≥ 20 mg/kg/día (de casi el triple de la exposición humana [AUC] obtenida con la dosis de 100 mg) se observó exfoliación, descamación, escaras y llagas en la cola que se correlacionaban con cambios anatomopatológicos. Con dosis ≥ 80 mg/kg/día se observaron lesiones necróticas en la cola. Cabe destacar que la potencia farmacológica de la vildagliptina es significativamente mayor en los macacos que en los seres humanos. En los macacos 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 animales ni en los seres humanos tratados con vildagliptina.

Clorhidrato de metformina

Los datos preclínicos sobre la metformina obtenidos en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, poder cancerígeno y toxicidad en la reproducción no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano.

Carcinogenia

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenia a largo plazo sobre el clorhidrato de metformina en ratas (duración de la administración: 104 semanas) y en ratones (duración de la administración: 91 semanas) con dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Basándose en comparaciones de la superficie corporal, ambas dosis son el cuádruple de la dosis máxima diaria recomendada en los seres humanos, que es de 2000 mg. No se han hallado signos de carcinogenia con el clorhidrato de metformina en los ratones machos o hembras. Tampoco se observó poder oncógeno alguno en las ratas machos expuestas a dicha sustancia.

[Firma]
[Firma manuscrita]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Toxicidad para la función reproductora

En cambio, se observó un aumento de la incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día. Esta es una lesión espontánea frecuente del aparato reproductor de las ratas y es dudosa su pertinencia para estudios toxicológicos y de carcinogenia en seres humanos.

Mutagenia

No se hallaron indicios de potencial mutágeno del clorhidrato de metformina en las siguientes pruebas *in vitro*: ensayo de Ames (*S. typhimurium*) y ensayo de mutación génica (células de linfoma de ratón) o de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). La prueba de los micronúcleos de ratón *in vivo* también dio resultados negativos.

INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

CONSERVACIÓN

Almacenar a no más de 30°C.

Conservar el producto en el envase original. Protegerlo de la humedad.

Galvus Met no debe utilizarse después de la fecha de caducidad marcada en el envase.

Galvus Met debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante

Véase la caja externa.

Prospecto internacional

Información publicada en: Noviembre de 2016

~~® = marca registrada~~

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

2016-PSB/GLC-0844-s