

Departamento de Registro Farmacéutico

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

Folleto de Información al Profesional

Versión 4.2

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 22 de agosto de 2023

N.º de referencia (SLC): 2023-PSB/GLC-1369-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS MET 50/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
GALVUS MET 50/850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
GALVUS MET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1 Marca comercial

GALVUS MET® 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg, comprimidos recubiertos

2 Descripción y composición

Formas farmacéuticas

50 mg/500 mg: comprimido recubierto amarillo claro, ovalado, de bordes biselados, impreso (marcado) con “NVR” en un lado y “LLO” en el otro.

50 mg/850 mg: comprimido recubierto amarillo, ovalado, de bordes biselados, impreso (marcado) con “NVR” en un lado y “SEH” en el otro.

50 mg/1000 mg: comprimido recubierto amarillo oscuro, ovalado, de bordes biselados, impreso (marcado) con “NVR” en un lado y “FLO” en el otro.

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.

Excipientes

Cada comprimido recubierto de GALVUS MET 50/500 contiene:

Vildagliptina 50 mg

Metformina clorhidrato 500 mg

Excipientes: Hiprolosa, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de GALVUS MET 50/850 contiene:

Vildagliptina 50 mg

Metformina clorhidrato 850 mg

Excipientes: Hiprolosa, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de GALVUS MET 50/1000 contiene:

Vildagliptina 50 mg

Metformina clorhidrato 1000 mg

Excipientes: Hiprolosa, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro amarillo.

La información puede diferir en algunos países.

3 Indicaciones

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

- Como tratamiento inicial cuando no se ha conseguido un control diabético adecuado con la dieta y el ejercicio solamente.
- Como tratamiento en pacientes que no han conseguido un control diabético adecuado con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- Como tratamiento de combinación en combinación con otros medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina, cuando con ellos no se ha conseguido un control glucémico adecuado (en los apartados 6 Advertencias y precauciones, 8 Interacciones y 12 Estudios clínicos se presentan datos relativos a diversas combinaciones).

4 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 del estado del paciente y de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control adecuado 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 comenzar con 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.

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

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede comenzar con 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 comenzar con 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 comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta un máximo de 50 mg/1000 mg dos veces al día después de evaluar si la respuesta al tratamiento es 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.

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.

De preferencia, 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 6 Advertencias y precauciones). Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG < 30 ml/min debido a su componente de metformina (véase el apartado 5 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 a dosis fijas.

Tabla 4-1 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 indicios clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN; véase el apartado 6 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 avanzada debe ajustarse según la función renal (véanse los apartados 5 Contraindicaciones y 6 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.

5 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 epígrafe *Excipientes* del apartado 2 Descripción y composición).

Pacientes con disfunción renal

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal severa (FG < 30 ml/min) (véanse los apartados 4 Posología y administración y 6 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 6 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.

6 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 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Vildagliptina

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia 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 transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función 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 AST o

ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de las pruebas 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 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 12 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.

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, enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. 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 severos, fiebre o aporte escaso de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir de inmediato al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) se deben comenzar 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 5 Contraindicaciones y 8 Interacciones).

Diagnóstico de la 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 un pH sanguíneo disminuido ($<7,35$), unas concentraciones plasmáticas de lactato aumentadas (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (*anion gap*) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica se debe suspender la administración

de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente (véase el apartado 10 Sobredosis).

Vigilancia 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 4 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 5 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 medicamentos 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 efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal (véanse los apartados 4 Posología y administración y 5 Contraindicaciones).

Interacciones

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

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica a la metformina (véase el apartado 8 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 4 Posología y administración y 8 Interacciones).

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 medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

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

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.

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 medicamentos 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.

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 medicamentos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

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

Si un paciente cuya diabetes de tipo 2 estaba 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 de inmediato la administración de Galvus Met y adoptar las medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes que solo reciben Galvus Met no suelen presentar hipoglucemias, pero estas pueden 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 etílica 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.

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.

7 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.

Con la vildagliptina se han notificado casos raros de angioedema cuya incidencia fue 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 eventos fueron leves y se resolvieron sin suspender el 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 estudios comparativos en los que el producto se empleó solo o complementando a otros durante plazos de hasta 24 semanas, la incidencia de elevaciones de ALT o AST por lo menos tres veces mayores que el LSN (observadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última visita del período 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 del grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina se retiraron por reacciones adversas, mientras que en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o placebo más metformina no se notificaron retiradas de pacientes por este motivo.

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 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 tiene 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 la diarrea y las 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 fue del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, mientras que la frecuencia observada para ambas en el grupo del placebo ($n = 347$) fue del 2,9% y en el grupo del clorhidrato de metformina ($n = 252$) fue del 26,2% y 10,3%, respectivamente.

En total, 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 y en el 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 complemento a la metformina, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se presentan por orden de frecuencia decreciente. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 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 complemento a la metformina en comparación con placebo más metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes	Temblor, mareo, cefalea
------------	-------------------------

Los estudios clínicos prolongados de hasta 2 años no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se agregó vildagliptina como complemento a la metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró combinada con la metformina desde el comienzo.

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administraron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación 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 se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Presentaron episodios de hipoglucemia severa 2 pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (+0,6 kg con respecto al inicio en el grupo de la vildagliptina y sin variación en el grupo del placebo).

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus 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 por reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Escalofríos
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Glucosa disminuida en sangre

Combinación con una sulfonilurea

En el grupo de tratamiento con vildagliptina + metformina + glibeprida no se notificaron abandonos por reacciones adversas, mientras que en el grupo de tratamiento con placebo + metformina + glibeprida hubo un 0,6% de estos abandonos.

En ambos grupos fueron frecuentes las hipoglucemias (5,1% en el grupo de vildagliptina + metformina + glibeprida y 1,9% en el de placebo + metformina + glibeprida). 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 (+0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y -0,1 kg en el grupo del placebo).

Tabla 7-3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n = 157)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, temblor
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia

Vildagliptina

En la [Tabla 7-4](#) se presentan las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 7-4 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	Mareo
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de 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 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 prolongados de hasta 2 años no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

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

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. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

- Hepatitis, reversible al retirar el medicamento (véase también el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Vasculitis cutánea.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

- Colecistitis.

Clorhidrato de metformina

En la [Tabla 7-5](#) se enumeran las reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina.

Tabla 7-5 Reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Apetito disminuido
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Flatulencia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
Exploraciones complementarias	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B12*, prueba de función hepática anormal.

*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 pruebas de función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

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

8 Interacciones

Galvus Met

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) con 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 la depuración metabólica de los fármacos coadministrados metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 del CYP. Se han llevado a cabo estudios de interacción 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino: El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina, y también su excreción 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 4 Posología y administración y 6 Advertencias y precauciones).

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

Otras: Algunos fármacos pueden disminuir la función renal y aumentar con ello el 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 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 antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda una vigilancia estrecha de la glucemia y el ajuste de la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación etílica aguda (sobre todo en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) aumenta el riesgo de acidosis láctica debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 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 embriofetal (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 teratogénos 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. Los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en el ser humano.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

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

9.3 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 máxima 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/d, lo que representa aproximadamente tres veces la dosis máxima recomendada para el ser humano tomando como base de comparación la superficie corporal.

10 Sobredosis

Signos y síntomas

Vildagliptina

Se administraron dosis de vildagliptina de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg una vez al día a voluntarios sanos (de siete a catorce sujetos 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 sujeto presentó edema en los pies y las manos y un aumento excesivo de las concentraciones de creatina-fosfocinasa acompañado de elevaciones de la aspartato-transaminasa (AST), 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 analíticas se resolvieron después de retirar el medicamento experimental.

La vildagliptina no es dializable, aunque el metabolito principal 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 alrededor del 10% de los casos se observó hipoglucemia, pero no se ha establecido una asociación causal con el clorhidrato de metformina. Se describió 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.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Antidiabéticos, combinaciones de hipoglucemiantes orales; código ATC A10BD08

Modo de acción

Galvus Met es una combinación de dos antihiperoglucemiantes 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 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).

Farmacodinámica

Galvus Met

Ya se han demostrado la eficacia y la seguridad de cada uno de los componentes por separado y se han evaluado en estudios clínicos la eficacia y la seguridad de la coadministración de tales componentes. Dichos estudios demostraron que la vildagliptina produce un beneficio adicional en los pacientes con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlada con el clorhidrato de metformina en monoterapia (véase el apartado 12 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 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 y tiempo (AUC) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $T_{m\acute{a}x}$ (de 2,0 a 4,0 horas). Estas modificaciones de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 por separado con alimentos.

Vildagliptina

Tras la administración oral en ayunas, la vildagliptina se absorbe con rapidez y alcanza su concentración plasmática máxima en 1,75 horas. La administración con alimentos disminuye un poco 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% al 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 crece de manera

proporcional al aumento de 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 esta disminución.

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 de equilibrio (V_{ss}) tras la administración intravenosa es de 71 litros, lo que indica una distribución extravascular.

Clorhidrato de metformina

Luego de la administración oral de una dosis única de 850 mg, el volumen aparente de distribución (V/F) medio del clorhidrato de metformina fue de 654 ± 358 litros. A diferencia de las sulfonilureas, que se unen a las proteínas plasmáticas en más del 90%, la unión del clorhidrato de metformina a esas proteínas es insignificante. 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, sus concentraciones plasmáticas máximas no superaron los 5 $\mu\text{g/ml}$, ni siquiera con las dosis máximas.

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 excreta 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 y 13 litros/hora, respectivamente. La vida media de eliminación tras la administración intravenosa es de unas 2 horas en promedio. La vida media de eliminación tras la administración oral es de alrededor de 3 horas y es doso independiente.

Clorhidrato de metformina

Los estudios en los que se han administrado dosis únicas por vía intravenosa a voluntarios sanos indican 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, y la vida media de eliminación plasmática es de unas 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.

Linealidad

La vildagliptina se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad oral absoluta es del 85%. Las concentraciones plasmáticas máximas de vildagliptina y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas y el 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 la inhibición de la DPP-4 por parte de 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 antihiperglucemiante del clorhidrato de metformina en los varones fue parecido al observado en las mujeres.

Obesidad

Vildagliptina

El índice de masa corporal (IMC) no influye en los parámetros farmacocinéticos de la vildagliptina. Tampoco afecta la inhibición de la DPP-4 por parte de la vildagliptina.

Disfunción hepática

Vildagliptina

El efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de la vildagliptina se evaluó en sujetos con disfunción hepática leve, moderada y severa según la puntuación de Child-Pugh (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 dosis única 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 (aumento o disminución) de la exposición a la vildagliptina es de aproximadamente un 30%, lo cual no se considera de 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 antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Clorhidrato de metformina

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

Disfunción renal

Vildagliptina

El AUC de la vildagliptina aumentó en promedio 1,4; 1,7 y 2 veces en pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa, respectivamente, 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 insuficiencia renal terminal indican que la exposición a la vildagliptina es similar a la que se alcanza en los pacientes con disfunción renal severa. Las concentraciones de LAY151 en pacientes con insuficiencia renal terminal fueron unas 2 a 3 veces mayores que las de los pacientes con disfunción renal severa.

La vildagliptina apenas se hemodializó (3% en una sesión de hemodiálisis de 3-4 h que empezó 4 h después de la administración).

Clorhidrato de metformina

En los pacientes con disfunción renal (según la depuración de creatinina medida), la vida media plasmática y sanguínea del clorhidrato de metformina se prolonga y la depuración renal disminuye de manera proporcional 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). No se considera que estas variaciones tengan importancia clínica. En los grupos etarios estudiados, la edad no alteró la inhibición de la DDP-4 por parte de la vildagliptina.

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 sobre todo 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 afecte la farmacocinética de la vildagliptina.

Clorhidrato de metformina

No se han hecho 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 antihiper glucemiante fue comparable entre las personas de raza blanca ($n = 249$), de raza negra ($n = 51$) y de origen hispano ($n = 24$).

12 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 del porcentaje de pacientes que presentaron una reducción de la HbA_{1c} de al menos un 0,7% frente a los pacientes que siguieron tomando solo el clorhidrato de metformina. La media grupal inicial de la HbA_{1c} (%) fue del 8,3% (en el grupo tratado con placebo más clorhidrato de metformina) y del 8,4% (en los dos grupos tratados con vildagliptina más clorhidrato de metformina). La combinación de vildagliptina y 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 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 al inicio 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 (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 (-0,6%) con respecto al inicio, 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 inicio fue mayor y sostenida en los pacientes tratados con vildagliptina (50 mg) más clorhidrato de metformina que en los que siguieron tomando solo el clorhidrato de metformina, y la diferencia fue estadísticamente significativa (diferencia intergrupala: -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 cuya concentración inicial de HbA_{1c} era de >9,0%, la reducción fue mayor (-1,5%) en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibieron la combinación de pioglitazona y metformina presentaron un aumento de peso de 1,9 kg, mientras que los que recibieron la combinación de vildagliptina y metformina presentaron un aumento de peso de 0,3 kg. En la prolongación de 28 semanas del estudio se observó una reducción similar de la concentración de HbA_{1c} entre los grupos de tratamiento, pero se acentuó la diferencia entre las variaciones de peso.

En un estudio prolongado de más de 2 años (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 1 año, la reducción media de la concentración de HbA_{1c} fue de -0,4% al añadir vildagliptina a la metformina y de -0,5% al añadir glimepirida a la metformina. La variación del 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 (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%), lo que en términos estadísticos representa una ausencia de inferioridad. 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 mayor en el grupo de gliclazida y metformina (0,8%) que en el de vildagliptina y metformina (0,2%).

En un estudio de 24 semanas (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} en -1,82%, mientras que la combinación de 50 mg de vildagliptina y 500 mg de metformina dos veces al día la redujo en -1,61%, con respecto a un valor inicial medio de 8,6%. La disminución de la concentración de HbA_{1c} fue mayor en los pacientes que tenían un valor inicial $\geq 10,0\%$. Los pacientes bajaron de peso en todos los grupos, y la reducción media observada con las dos combinaciones de vildagliptina y metformina fue de -1,2 kg. 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).

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de 5 años (VERIFY) en pacientes con diabetes de tipo 2 recién diagnosticada. El objetivo era evaluar la durabilidad de un tratamiento temprano con la combinación de vildagliptina y metformina ($N = 998$) comparado con un tratamiento inicial de referencia con metformina en monoterapia seguido de la adición de vildagliptina (grupo del tratamiento secuencial; $N = 1003$). Al cabo de los 5 años del estudio, la instauración temprana del tratamiento combinado con 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina dio lugar a una reducción clínica y estadísticamente significativa del riesgo relativo para el «tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento inicial» ($HbA_{1c} \geq 7\%$) en comparación con la metformina en monoterapia en pacientes con diabetes de tipo 2 que no habían recibido tratamiento antidiabético. Hubo 429 (43,6%) fracasos del tratamiento inicial ($HbA_{1c} \geq 7\%$) en los pacientes del grupo de tratamiento con la combinación y 614 (62,1%) en los pacientes del grupo del tratamiento secuencial (cociente de riesgos instantáneos, CRI [IC del 95%]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$).

A lo largo de todo el estudio, la HbA_{1c} observada en el grupo de tratamiento con la combinación fue siempre menor que la del grupo del tratamiento secuencial. La estrategia del tratamiento temprano de combinación con vildagliptina y metformina en pacientes recién diagnosticados de diabetes de tipo 2 mejoró de forma significativa y persistente la durabilidad glucémica a largo plazo en comparación con el tratamiento secuencial. La incidencia de eventos adversos (EA) fue semejante en ambos grupos de tratamiento (83,5% en el de la combinación y 83,2% en el del tratamiento secuencial). El porcentaje de pacientes recién diagnosticados que presentaron eventos hipoglucémicos en algún momento del estudio fue pequeño en ambos grupos de tratamiento (1,1% en el grupo de la combinación temprana y 0,6% en el grupo del tratamiento secuencial). El porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones micro- o macrovasculares fue parecido en ambos grupos de tratamiento (30,5% en el grupo de la combinación temprana y 33,1% en el grupo del tratamiento secuencial). La seguridad y tolerabilidad global fueron parecidas con ambas estrategias terapéuticas y no se registraron problemas de seguridad inesperados.

Se llevó a cabo en 449 pacientes un estudio de 24 semanas, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de la vildagliptina (50 mg dos veces al día) combinada con una dosis estable de insulina basal o premezclada (dosis diaria media de 41 U), con ($N = 276$) o sin ($N = 173$) metformina concomitante. La combinación de vildagliptina e insulina redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c} en comparación con el placebo. En la población total, la reducción media (ajustada por el efecto del placebo) de la concentración de HbA_{1c} con respecto a la concentración inicial media (8,8%), fue del -0,72%. En los subgrupos que recibieron insulina con o sin metformina, la reducción media (ajustada por el efecto del placebo) de la HbA_{1c} fue del -0,63% y del -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población total

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 del placebo) de la concentración de HbA_{1c} con respecto a la concentración inicial media (8,8%) fue del -0,76%.

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 período 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, 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, administrados dos veces al día ($N = 128$) sobre la fracción de eyección 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 fueron parejos en conjunto. Se observó un número algo mayor de eventos cardíacos en los pacientes con insuficiencia cardíaca de la clase III de la NYHA tratados con vildagliptina que en los tratados con el placebo. No obstante, el desequilibrio del riesgo cardiovascular inicial en favor del grupo del placebo y la reducida cantidad de eventos impiden sacar conclusiones en firme. La vildagliptina redujo significativamente la concentración de HbA_{1c} en comparación con el placebo (diferencia de 0,6%) con respecto al valor inicial medio de 7,8%. La incidencia de hipoglucemia en la población total fue del 4,7% y del 5,6% en los grupos de la vildagliptina y del placebo, respectivamente.

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 una vez al día y dos veces al día e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de complicaciones cardiovasculares importantes (CCI: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causa cardiovascular) validadas fue similar entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos de fármacos de referencia combinados con placebo (cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%: 0,61; 1,11]), lo cual avala la seguridad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron CCI en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). El análisis de cada tipo de CCI 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%), lo que resulta en un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC del 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

El estudio aleatorizado prospectivo UKPDS confirmó 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 clorhidrato de metformina tras el fracaso de la dieta por sí sola reveló:

- 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) en comparación con la dieta sola (43,3 eventos/1000 años-paciente) ($p = 0,0023$) y con los grupos que recibieron 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) en comparación con la dieta sola (12,7 eventos/1000 años-paciente; $p = 0,017$).
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad general en el grupo tratado con clorhidrato de metformina (13,5 eventos/1000 años-paciente) en comparación con la dieta sola (20,6 eventos/1000 años-paciente; $p = 0,011$) y con los grupos tratados con monoterapia con una sulfonilurea 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) en comparación con la dieta sola (18 eventos/1000 años-paciente; $p = 0,01$).

13 Datos sobre toxicidad preclínica

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

Vildagliptina

Carcinogenia y mutagenia

En un estudio de carcinogenia de 2 años realizado en ratas se administraron dosis orales de hasta 900 mg/kg (que equivalen a una exposición alrededor de 200 veces mayor que la exposición clínica obtenida con la dosis máxima recomendada). No se observó una mayor incidencia de tumores atribuible a la vildagliptina. En un estudio de carcinogenia de 2 años realizado en ratones se administraron dosis orales de hasta 1000 mg/kg (que equivalen a una exposición hasta 240 veces mayor que la exposición clínica obtenida con la dosis máxima recomendada). En las ratonas hubo una mayor incidencia de tumores mamarios cuando la exposición a la vildagliptina era alrededor de 150 veces la exposición clínica máxima prevista, pero no cuando la exposición era 60 veces mayor que la exposición clínica máxima. La incidencia de hemangiosarcoma aumentó en los ratones macho en los que se alcanzaron exposiciones a la vildagliptina entre 42 y 240 veces mayores que la exposición clínica máxima prevista, y en las hembras en las que se alcanzaron exposiciones 150 veces mayores que tal exposición clínica. No se observaron aumentos significativos de la incidencia de hemangiosarcomas en los machos en los que se alcanzaron exposiciones a la vildagliptina unas 16 veces mayores que la exposición clínica máxima, ni en las hembras en las que se alcanzaron exposiciones unas 60 veces mayores que tal exposición clínica.

La vildagliptina careció de poder mutágeno en diversos ensayos de mutagenia, 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 (que equivalen a una exposición alrededor de 400 veces mayor que la exposición clínica obtenida con la dosis máxima recomendada). El ensayo *in vivo* de microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón (ensayo «cometa») también fue negativo.

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

En un estudio de toxicidad de 13 semanas efectuado en macacos de Java (*Macaca fascicularis*) se observaron lesiones cutáneas con dosis de ≥ 5 mg/kg/d. Dichas lesiones se localizaban siempre en las partes acras (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/kg/d (que da lugar a una exposición prácticamente equivalente a la exposición [AUC] clínica que se alcanza con la dosis de 100 mg), solo se observaron ampollas que revirtieron sin necesidad de interrumpir el tratamiento y que no se acompañaron de anomalías anatomopatológicas. Con dosis de ≥ 20 mg/kg/d (exposición casi el triple de la exposición [AUC] clínica que se alcanza con la dosis de 100 mg) se observó exfoliación, descamación, escaras y llagas en la cola que se correlacionaban con cambios anatomopatológicos. Con dosis de ≥ 80 mg/kg/d 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/d, las lesiones cutáneas no desaparecieron durante el período de recuperación de 4 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 para la función reproductora no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano.

Carcinogenia

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenia a largo plazo en ratas tratadas durante 104 semanas y en ratones tratados durante 91 semanas con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 900 y 1500 mg/kg/d, respectivamente. Basándose en comparaciones de la superficie corporal, ambas dosis son el cuádruple de la dosis clínica diaria máxima recomendada, que es de 2000 mg. No se han hallado signos de carcinogenia con el clorhidrato de metformina en los ratones macho ni hembra. Tampoco se observó poder oncólogo alguno en las ratas macho expuestas a esta sustancia.

Toxicidad para la función reproductora

En cambio, se observó un aumento de la incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/d. Se trata de una lesión espontánea frecuente del aparato reproductor de las ratas y es dudoso que estos resultados de los estudios toxicológicos y de carcinogenia sean de interés en el ser humano.

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.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No aplicable.

Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30°C. Conservar en el envase original. Proteger de la humedad.

La información puede diferir en algunos países.

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

Fabricante:

Ver envase secundario

Folleto internacional

Fecha de publicación de la información: Agosto de 2023

® = marca registrada

2023-PSB/GLC-1369-s