

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

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
 DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS
 SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
 OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS

26 NOV 2012

N° Ref.: MT 358849/12

N° Registro: F-17079/08

Firma Profesional:

Galvus Met®**COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA**

Vildagliptina: (S)-1-[2-(3-hidroxiadamantan-1-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

Clorhidrato de metformina: monoclóhidrato de N,N-dimetil-imidodicarbonimidiamida.

Se dispone de tres dosis farmacéuticas. Un comprimido de Galvus Met contiene:

- 50 mg de vildagliptina y 500 mg de clorhidrato de metformina. Comprimidos ovalados de borde biselado, de color amarillo claro y recubiertos con película, con la marca «NVR» de un lado y «LLO» del otro.
- 50 mg de vildagliptina y 850 mg de clorhidrato de metformina. Comprimidos ovalados de borde biselado, de color amarillo y recubiertos con película, con la marca «NVR» de un lado y «SEH» del otro.
- 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. Comprimidos ovalados de borde biselado, de color amarillo oscuro y recubiertos con película, con la marca «NVR» de un lado y «FLO» del otro.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

La lista completa de excipientes se detalla en el apartado EXCIPIENTES.

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 asociación con una sulfonilurea (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 de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Es preciso individualizar el uso del antihiper glucemiante en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 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).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

La dosis inicial recomendada de Galvus Met debe basarse en la pauta de vildagliptina o de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente. Galvus Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina.

~~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 o 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.~~

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 o de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial en pacientes que estaban recibiendo la asociación de 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 o de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg de Galvus Met.

Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido un tratamiento antidiabético

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

~~Dosis inicial para pacientes que cambian su tratamiento con 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 o de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg de Galvus Met.~~

Uso en asociación 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 dosis que se esté administrando en ese momento.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

Pacientes con disfunción renal

Galvus Met no debe utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal o disfunción renal, es decir, con concentraciones séricas de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl (>135 $\mu\text{mol/l}$) en los varones y $\geq 1,4$ mg/dl (>110 $\mu\text{mol/l}$) en las mujeres (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con disfunción hepática

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

Pacientes de edad avanzada

Como el clorhidrato de metformina se elimina por vía renal y la función renal tiende a disminuir con la edad, ésta debe ser objeto de una supervisión regular en los ancianos tratados con Galvus Met. Galvus Met sólo debe administrarse a pacientes de edad avanzada con función renal normal (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes pediátricos

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

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 EXCIPIENTES).

Nefropatía

Galvus Met está contraindicado en pacientes con nefropatía o disfunción renal (por ejemplo, con concentraciones séricas de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl [>135 $\mu\text{mol/l}$] en los varones y $\geq 1,4$ mg/dl [>110 $\mu\text{mol/l}$] en las mujeres o depuración de creatinina anormal), que también pueden deberse a trastornos como el choque cardiovascular, el infarto agudo de miocardio o la septicemia (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).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

Cetoacidosis diabética

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

Estudios radiológicos

Galvus Met debe retirarse temporalmente en los pacientes que sean objeto de estudios radiológicos que requieran la administración intravascular de medios de contraste yodados, puesto que estos productos pueden provocar una alteración aguda de la función renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Galvus Met

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

Vildagliptina

Disfunción hepática

No se recomienda la administración de vildagliptina a pacientes con insuficiencia hepática, como pueden ser aquellos que presentan cifras de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad con anterioridad al tratamiento.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos infrecuentes de disfunción hepática (por ejemplo, hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos han sido 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. No se recomienda Galvus Met en pacientes con valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN. 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 hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Galvus Met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del límite superior de lo normal (LSN). Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar inmediatamente al médico. Después de retirarlo y de que se normalicen las cifras de la función hepática, no se debe volver a administrar Galvus Met.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de la acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo asociados, como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, la insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia (véanse también los apartados CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES).

Diagnóstico de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato superiores a 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 del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente (véase el apartado SOBREDOSIS).

Vigilancia de la función renal

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. Los pacientes con concentraciones séricas de creatinina por encima del límite superior normal correspondiente a su edad no deben recibir Galvus Met. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de Galvus Met debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en las situaciones en que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos. Antes de iniciar la administración de Galvus Met se debe evaluar la función renal y comprobar que es normal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al LSN. Si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal. El tratamiento con Galvus Met debe suspenderse en presencia de signos de disfunción renal.

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

Se ha de tener cautela a la hora de coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir el destino del clorhidrato de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

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

Se debe suspender temporalmente la administración de Galvus Met en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. En los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se suspenderá temporalmente el tratamiento con Galvus Met antes o en el momento de la intervención y durante las 48 horas siguientes, y no se reanudará hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

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 azotemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con Galvus Met.

Intervenciones quirúrgicas

La administración de Galvus Met debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que las bebidas alcohólicas potencian el efecto ejercido por el clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo Galvus Met.

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 de modo que, por lo general, no debe administrarse Galvus Met a pacientes con signos analíticos o clínicos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂

En un 7% de los pacientes, la metformina de Galvus Met 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 al administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con Galvus Met es recomendable valorar las magnitudes hematológicas al menos una vez al año e investigar

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

y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio) son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal. 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 tiene cetoacidosis o acidosis láctica, y si es 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 consume 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 los ancianos y en las personas 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.

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 los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva y la coadministración de ambos principios activos en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P450 (CYP) y no inhibe ni induce las formas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas formas.

Además, la vildagliptina no afecta la depuración de la comedicación metabolizada por las formas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y la 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 entre la vildagliptina y otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) o con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen las interacciones farmacológicas siguientes con la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar la depuración renal de esta última. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar la depuración renal de esta última.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina y también la eliminación urinaria de esta última. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera las magnitudes farmacocinéticas o farmacodinámicas de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, pero eran muy variables. Por consiguiente, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej.: amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con la metformina al competir por los sistemas de transporte comunes 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, 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 metformina y de tales medicamentos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

Otras

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 vigilar estrechamente la glucemia y ajustar la dosis de metformina cuando se administre o se suspenda la administración de cualquiera de estos fármacos.

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

EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

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. Se han llevado a cabo estudios sobre el desarrollo embrionario (teratológicos) en ratas y conejos con la asociación de vildagliptina y clorhidrato de metformina en una proporción de 1:10, sin que se hayan observado efectos teratogénicos en ninguna de las dos especies. Sin embargo, no se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas, por lo que no debe utilizarse Galvus Met durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre justifiquen el riesgo para el feto. No siempre los estudios en animales permiten predecir la respuesta humana al medicamento.

Dado que los conocimientos actuales indican que una glucemia anormal durante el embarazo se asocia con una mayor incidencia de anomalías congénitas y con un incremento de la morbilidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan la administración de insulina en monoterapia durante el embarazo de manera que la glucemia se mantenga lo más cerca posible de los valores normales.

Lactancia

No se han realizado estudios con la asociación de los componentes de Galvus Met. Como no se sabe si la vildagliptina o el clorhidrato de metformina pasan a la leche humana, Galvus Met no debe administrarse a mujeres que amamantan.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, los pacientes que sientan mareos deben abstenerse de conducir vehículos o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Galvus Met

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

Se han notificado casos esporádicos 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 asociar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidor de la ECA). La mayoría de los acontecimientos fueron leves y se solucionaron en el transcurso del tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos infrecuentes de disfunción hepática (por ejemplo, hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos han sido 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 de monoterapia o tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALT o AST por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciables en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del período de tratamiento) fue del 0,2%, 0,3% y 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día o de 50 mg dos veces al día y con cualquiera de los fármacos de comparación, respectivamente. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis o ictericia.

En los ensayos clínicos realizados con la asociación 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, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

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

La vildagliptina no tiene ningún efecto en el peso cuando se asocia con la metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa clínico de monoterapia con vildagliptina ($n=2264$), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de

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

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 ($n= 252$).

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

A continuación se indican las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron vildagliptina, ya sea asociada a la metformina o sola, en los estudios con doble enmascaramiento, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema y frecuencia absoluta. Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ocasionales ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada categoría de frecuencia, las reacciones figuran en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 **Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina, una ($n=233$) o dos veces al día ($n=183$), añadida a un tratamiento con metformina, en comparación con el placebo más metformina, en los estudios con doble enmascaramiento**

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Temblores, mareos, cefalea

Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se añadió a un tratamiento con metformina.

Asociación con la insulina

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

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

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



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

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

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea, escalofríos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuente	Diarrea, flatulencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	Disminución de la glucemia

Asociación con una SU

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 grave de hipoglucemia.

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

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

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

Vildagliptina

En la Tabla 4 se enumeran las reacciones adversas a la vildagliptina registradas durante los estudios de monoterapia con doble enmascaramiento.

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

Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina, una (n=409) o dos veces al día (n=1373), en monoterapia, en los estudios con doble enmascaramiento

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

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina tuvo una mayor frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró asociado 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 monoterápicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia, en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptina, 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 ya sea el fármaco de comparación o bien el placebo, sin que se registraran acontecimientos graves ni importantes. La vildagliptina no afecta al peso cuando se administra en monoterapia.

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

Uso desde la comercialización

Desde la comercialización de este producto se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales:

- Casos esporádicos de hepatitis, que revertía al retirar el tratamiento (véase también el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- De frecuencia desconocida*: urticaria, pancreatitis, exfoliación localizada o ampollas.

*Como estas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera "desconocida".

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas a la metformina.



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

Tabla 5 Reacciones adversas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy rara	Disminución de la absorción de vitamina B ₁₂ *, acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Gusto metálico
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, falta de apetito
Trastornos hepatobiliares	
Muy rara	Anomalías en las pruebas de la función hepática, hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raro	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria

*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy ocasionalmente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B₁₂, que por lo general carecía de importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha etiología en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías hepáticas o hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente. Para evitarlos, se recomienda administrar la metformina en dos tomas diarias, durante las comidas o después de ellas. Un aumento lento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

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 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-cinasa, acompañado de elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (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 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

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.

FARMACODINAMIA

Galvus Met

Galvus Met es una asociación 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.

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

En un ensayo 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 asociación 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 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 asociación 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 asociación 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

metformina asociado 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 asociación 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 (-0,6%) con respecto al valor inicial, en comparación con el placebo más clorhidrato de metformina (+0,1%) (HbA_{1c} inicial media 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 mayor y sostenida, y ello de forma estadísticamente significativa, 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 ensayo 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 HbA_{1c} media inicial del 8,4%, se consiguió una reducción del -0,9% al añadir la vildagliptina a la metformina, frente a un -1,0% al añadir la pioglitazona a la metformina. En los pacientes con una HbA_{1c} inicial >9,0%, la reducción fue mayor (-1,5%) en ambos grupos de tratamiento. Se apreció un aumento de 1,9 kg de peso en los pacientes que recibieron la asociación de pioglitazona y metformina. Se apreció un aumento de 0,3 kg de peso en los pacientes que recibieron la asociación 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 ensayo 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.

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

En un ensayo 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%) y se logró demostrar 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 acontecimientos hipoglucémicos en el mismo número de pacientes de cada grupo de tratamiento, pero el número de pacientes con dos o más acontecimientos hipoglucémicos fue más elevado en el grupo de la asociación de gliclazida y metformina (0,8%) que en el de la asociación de vildagliptina y metformina (0,2%).

En un ensayo de 24 semanas de duración (LMF237A2302) se evaluó la eficacia de la asociación de 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 los pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos. Se consiguió una reducción media de la concentración de HbA_{1c} significativamente mayor con la asociación de vildagliptina y metformina que con cualquiera de las monoterapias. La asociación 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 asociación 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 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 asociaciones de vildagliptina y metformina. La incidencia de hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (0% con las asociaciones de vildagliptina y metformina y 0,7% con cada monoterapia).

Se efectuó un ensayo 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 asociación 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 ($n= 173$) metformina administrada de forma simultánea. La asociación 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 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 placebo, de la concentración de HbA_{1c} fue del -0,63% y -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue del 8,4% y del 7,2% en los grupos de la vildagliptina y del placebo, respectivamente. Se observó una diferencia 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 asociación 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 combinación de vildagliptina, metformina y glimepirida redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c} en comparación con el placebo. En la población general, la reducción media, ajustada por el 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 placebo, de la concentración de HbA_{1c} fue del -0,63% y -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue del 8,4% y del 7,2% en los grupos de la vildagliptina y del placebo, respectivamente. Se observó una diferencia de peso de +0,2 kg y -0,7 kg en los grupos de la vildagliptina y del placebo, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

metformina y glimepirida redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c}: la reducción media, ajustada por el placebo, partiendo de una concentración inicial media de HbA_{1c} del 8,8%, fue del -0,76%.

Vildagliptina

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).

La administración de vildagliptina inhibe rápida y completamente la actividad de la DPP4. En los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, la vildagliptina inhibió la actividad de la DPP4 durante 24 horas. Tal inhibición condujo a un aumento de las concentraciones endógenas en ayunas y posprandiales de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa).

Como la vildagliptina eleva las concentraciones endógenas de estas incretinas, las células β se vuelven más sensibles a la glucosa, lo que mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa. La administración de dosis diarias de 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 la 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 lipemia posprandial que no se asocia con la mejora de la función de los islotes inducida por el efecto de la vildagliptina en las incretinas.

Más de 15 000 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en ensayos clínicos con doble enmascaramiento, comparativos con placebo o con fármacos de referencia, de más de 2 años de duración. En dichos estudios, la vildagliptina se administró en dosis de 50 mg, una o dos veces al día, o en dosis de 100 mg una vez al día a más de 9000 pacientes. 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 tenían por lo menos 65 años de edad. En estos ensayos, la vildagliptina se administró en monoterapia a pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados anteriormente con antidiabéticos, o

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

como tratamiento complementario a pacientes que no habían conseguido un control adecuado con otros antidiabéticos.

Por lo general, la vildagliptina mejoró el control glucémico cuando se administró sola o asociada con el clorhidrato de metformina, a juzgar por las reducciones clínicamente significativas de la HbA_{1c} y la glucosa plasmática en ayunas observadas desde el inicio hasta el final del estudio. Las mejoras de la homeostasis de la glucosa fueron duraderas cuando la vildagliptina se administró sola o asociada al clorhidrato de metformina en los estudios de hasta 52 semanas de duración.

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. Disminuye la producción hepática y la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y la utilización de glucosa en los tejidos periféricos. A diferencia de las sulfonilureas, no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2 o 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.

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).

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

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 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 acontecimientos/1000 años-paciente), frente a la dieta únicamente (43,3 acontecimientos/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 acontecimientos/1000 años-pacientes) ($p=0,0034$).
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes en el grupo tratado con clorhidrato de metformina (7,5 acontecimientos/1000 pacientes-año), frente a la dieta únicamente (12,7 acontecimientos/1000 pacientes-año; $p=0,017$).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad en general en el grupo tratado con clorhidrato de metformina (13,5 acontecimientos/1000 pacientes-año), frente a la dieta únicamente (20,6 acontecimientos/1000 pacientes-año; $p=0,011$), y a los grupos tratados con monoterapia con sulfonilureas o insulina, considerados en conjunto (18,9 acontecimientos/1000 pacientes-año; $p=0,021$).
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio en el grupo tratado con clorhidrato de metformina (11 acontecimientos/1000 pacientes-año), frente a la dieta únicamente (18 acontecimientos/1000 pacientes-año; $p=0,01$).

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 asociación de vildagliptina y de clorhidrato de metformina en comprimidos separados, el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) y la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) de los dos principios activos de los comprimidos Galvus Met, vildagliptina y clorhidrato de metformina, resultaron ser bioequivalentes 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 la $T_{\text{máx}}$ (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 ambos principios activos se administran solos con alimentos.

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 cual se caracteriza por una reducción del 19% de las concentraciones plasmáticas máximas y un retraso de hasta 2,5 horas del tiempo 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%. Los estudios en los que se han administrado

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

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 $C_{m\acute{a}x}$ media disminuye un 40%, el AUC un 25%, y el ($T_{m\acute{a}x}$) se prolonga 35 minutos tras la administración de un solo comprimido de 850 mg de clorhidrato de metformina con alimentos, en comparación con la administración del mismo comprimido en ayunas. Se desconoce la importancia clínica de estas variaciones.

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 concentración plasmática y tiempo (AUC) aumentan de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéuticas.

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 tras la administración intravenosa (V_{ss}) 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 ensayos clínicos comparativos del clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas máximas de esta sustancia no superaron los 5 $\mu\text{g/ml}$, incluso con las dosis máximas.

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 producto de la hidrólisis del grupo amida representa el 4% de la dosis. Un estudio *in vivo* realizado en ratas con

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

deficiencia de DPP-4 mostró que la DPP-4 contribuye parcialmente a la hidrólisis de la vildagliptina. Las enzimas del citocromo P450 no metabolizan a la vildagliptina en grado cuantificable. Los estudios *in vitro* indican que la vildagliptina no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450.

Excreción y 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 tras 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 semivida media de eliminación tras la administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas. La semivida 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 semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la semivida de eliminación es de unas 17,6 horas, lo cual indica que la masa eritrocitaria puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones especiales

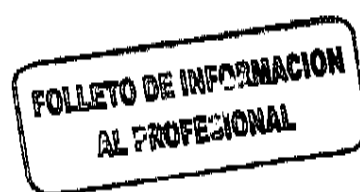
Sexo biológico

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 (19 varones y 16 mujeres). Asimismo, en los estudios clínicos comparativos que



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

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**

El índice de masa corporal no afecta a los parámetros farmacocinéticos de la vildagliptina ni a la inhibición de la DPP-4 ejercida por la vildagliptina.

Disfunción hepática**Vildagliptina**

El efecto de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de la vildagliptina se estudió en sujetos con disfunción hepática leve, moderada y grave según la escala de Child-Pugh (puntuación de 6 para los casos leves hasta 12 para los casos graves), 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% y un 8% en individuos con disfunción hepática leve y moderada, respectivamente, pero aumentó un 22% en la disfunción grave. La variación máxima (aumento o disminución) de la exposición es de 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 los pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen cifras de ALT o AST previas 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 insuficiencia hepática.

Disfunción renal**Vildagliptina**

En los sujetos con disfunción renal leve, moderada o grave y en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis, la exposición sistémica a la vildagliptina es mayor (C_{max} del 8% al 66%; AUC del 32% al 134%) que en los sujetos con función renal normal. La exposición al metabolito inactivo (LAY151) crecía a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal (AUC entre 1,6 y 6,7 veces mayor). Las variaciones de exposición a la vildagliptina no se correlacionaban con la gravedad de la disfunción renal, a diferencia de las variaciones de exposición al metabolito inactivo, que sí se correlacionaban. La disfunción renal no afecta la semivida de eliminación de la vildagliptina. Los resultados de la evaluación de la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la vildagliptina en los pacientes de los ensayos clínicos cuyas filtraciones glomerulares eran <60 ml/min indican que no es necesario ajustar la dosis en los

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o grave o con nefropatía terminal en hemodiálisis la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Clorhidrato de metformina

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

Pacientes de edad avanzada

Vildagliptina

En los sujetos sanos de edad avanzada (≥ 70 años), la exposición total a la vildagliptina (100 mg una vez al día) es un 32% mayor y se observa un aumento del 18% de la concentración plasmática máxima en comparación con los sujetos sanos más jóvenes (de 18 a 40 años). Estas variaciones carecen de importancia clínica. En los grupos de edades estudiadas, la edad no afecta a la inhibición de la DPP-4 ejercida por 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, que la semivida es más larga y que la $C_{m\acute{a}x}$ es 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

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupo étnico

Vildagliptina

No hay pruebas de que el origen étnico 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

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 ($n=24$).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

Vildagliptina

En un estudio de carcinogénesis 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 carcinogénesis 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 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 por vía oral en ratas y ratones no revelaron poder clastógeno ni aneuploidógeno alguno con concentraciones de hasta 2000 mg/kg (aproximadamente 400 veces mayor que la exposición humana máxima). Una microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón (*comet assay*) tras la administración de la misma dosis *in vivo* también dio resultados negativos.

En un estudio de toxicidad de 13 semanas de duración en macacos (*Macaca fascicularis*) se observaron lesiones cutáneas con dosis ≥ 5 mg/kg/día. Dichas lesiones se localizaban sistemáticamente en las extremidades (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/kg/día (prácticamente idéntica a la exposición humana [AUC] conseguida con la dosis de 100 mg), sólo se observaron ampollas, que fueron reversibles, pese al tratamiento continuo, y que no se acompañaron de anomalías anatomopatológicas. Con dosis ≥ 20 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces mayores que la exposición humana [AUC] obtenida con la dosis de 100 mg) se observaron 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: MT358849/12

Reg. I.S.P. N° F-17079/08

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

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 de 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.

Se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo del clorhidrato de metformina en ratas (duración de la administración: 104 semanas) y ratones (duración de la administración: 91 semanas) que recibieron dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Basándose en comparaciones de la superficie corporal, 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 carcinogénesis con el clorhidrato de metformina en los ratones machos o hembras. Tampoco se observó poder oncogénico alguno en las ratas machos expuestas a dicha sustancia. Si se constató, no obstante, una mayor incidencia de pólipos uterinos estromales benignos en las ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día.

No se hallaron indicios de potencial mutágeno del clorhidrato de metformina en las pruebas *in vitro* siguientes: 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.

EXCIPIENTES

Óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, polietilenglicol y talco.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Galvus Met no debe utilizarse después de la fecha de caducidad marcada en el envase («EXP»).

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna en especial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: febrero de 2012.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

