

**VGLIPTMET 50 mg/850 mg**

**VGLIPTMET 50 mg/1000 mg**

**Vildagliptina 50 mg/Metformina clorhidrato 850 mg**

**Vildagliptina 50 mg/Metformina clorhidrato 1000 mg**

**Tableta recubierta**

## **1. COMPOSICIÓN:**

### **VGLIPTMET 50 mg/850 mg**

Cada tableta recubierta contiene:

Vildagliptina ..... 50 mg

Metformina clorhidrato ..... 850 mg

Equivalente a Metformina .... 660 mg

Excipientes c.s.p.

### **VGLIPTMET 50 mg/1000 mg**

Cada tableta recubierta contiene:

Vildagliptina ..... 50 mg

Metformina clorhidrato ..... 1000 mg

Equivalente a Metformina ..... 780 mg

Excipientes c.s.p.

## **2. INFORMACION CLINICA:**

### **2.1. Indicación Terapéutica:**

Indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:

- Indicado en el tratamiento de pacientes adultos que no pueden conseguir un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptina y metformina en tabletas individuales.
- Indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea.
- Indicado en terapia de combinación triple con insulina como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control de la glucemia adecuado.

## 2.2. Dosis y Vía de Administración:

Según el informe de seguridad respecto a la metformina publicada con R.D. N° 10522 2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA del 24 de octubre del 2017.

### DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN.

- *Recomendaciones para su uso en la insuficiencia renal:*
  - ✓ *Evaluar la función renal antes de iniciar Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación y periódicamente después, mediante la medición de la tasa de filtración glomerular estima (TFGe)*
  - ✓ *Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación está contraindicada en pacientes con una TFGe por debajo de 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>*
- *Descontinuación para procedimiento de imagen con contraste yodado*
  - ✓ *Suspender Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación en el momento o antes de un procedimiento de contraste iodado en pacientes con un TFGe entre 30 y 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismos o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste iodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de obtención de imágenes; y reinicie Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación si la función renal es estable.*

### Posología

#### Adultos con función renal normal (TFG $\geq$ 90 ml/min)

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de vildagliptina. El tratamiento puede iniciarse con dos tabletas diarias de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg, uno por la mañana y otro por la noche.

- Para pacientes controlados inadecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia:

La dosis inicial habitual consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

- Para pacientes que cambian desde la administración conjunta de vildagliptina y metformina en tabletas separadas: Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación debe iniciarse a la dosis de vildagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.
- Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia de combinación dual con metformina junto con una sulfonilurea:

La dosis consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando

Vildagliptina y Metformina clorhidrato se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

- Para pacientes controlados inadecuadamente con la terapia de combinación dual compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina:

La dosis consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

No se dispone de datos de seguridad y eficacia de vildagliptina y metformina como terapia oral de combinación triple con una tiazolidindiona.

Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

Dado que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienden a presentar una función renal disminuida, cuando estos pacientes estén en tratamiento con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación debe monitorizarse regularmente su función renal (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

*Insuficiencia renal*

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min. Si no se dispone de la dosis adecuada, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFGe ml/min	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No se requiere ajuste de dosis
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	Dosis diaria total máxima es 50 mg.

30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima	
<30	Metformina está contraindicada.	

#### *Insuficiencia hepática*

Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

#### *Población pediátrica*

Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación no está recomendado para uso en niños y adolescentes (< 18 años). No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes (< 18 años). No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía oral.

La administración de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación con o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a metformina (ver Propiedades farmacocinéticas).

### **2.3. Contraindicaciones:**

*Según el informe de seguridad respecto a la metformina publicada con R.D. N° 10522 2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA del 24 de octubre del 2017.*

- *Insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)*
- *Acidosis metabólica, incluida la cetoacidosis diabética.*
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como:
  - deshidratación,
  - infección grave,

- shock,
  - administración intravascular de medios de contraste yodados (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, como:
    - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
    - infarto de miocardio reciente,
    - shock.
  - Insuficiencia hepática (ver Dosis y vía de administración, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas)
  - Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
  - Lactancia (ver Administración durante el embarazo y lactancia)

#### **2.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

##### General

Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran insulina y no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1.

*Según el informe de seguridad respecto a la metformina publicada con R.D. N° 10522 2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA del 24 de octubre del 2017.*

##### Acidosis Láctica:

*Se han reportado casos de acidosis láctica durante la post-comercialización, asociada a metformina, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia. Sin embargo, se han producido casos de hipotermia, hipotensión bradiarritmias resistentes con acidosis grave. La acidosis láctica asociada a la metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato de en sangre (superior a 5 mmol/L), acidosis por anión gap (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente superior a 5 mcg/mL. La metformina disminuye la absorción hepática de lactato aumentando los niveles sanguíneos de lactato, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes con riesgo.*

*Si se sospecha de acidosis láctica asociada a metformina, deben instituir medidas generales de apoyo de un entorno hospitalario, junto con la interrupción inmediata de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación. En los pacientes tratados con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda una hemodiálisis rápida para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (clorhidrato de metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170mL/min en buenas condiciones hemodinámicas). La*

*hemodiálisis a menudo ha dado como resultado la reversión de los síntomas y la recuperación.*

*Educar a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y si estos síntomas ocurren, instruirlos a suspender Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación y reportar estos síntomas a un profesional de la salud.*

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

#### Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver Dosis y vía de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

#### Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver Dosis y vía de administración. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal ver contraindicaciones.

*Según el informe de seguridad respecto a la metformina publicada con R.D. N° 10522 2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA del 24 de octubre del 2017.*

#### Insuficiencia Renal:

*Los casos de acidosis láctica asociados a metformina durante la fase post-comercialización se produjeron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica asociado a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que la metformina es sustancialmente excretada por el riñón.*

- *Antes de iniciar Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación, obtenga un TFGe.*
- *Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación está contraindicado en pacientes con un TFGe inferior a 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>. La iniciación Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación no se recomienda en pacientes con TFGe entre 30-45mL/min/1.73m<sup>2</sup>*
- *Obtener la TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación. En los pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (por ejemplo, los ancianos), la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.*
- *En pacientes que se encuentran tomando Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación, cuyo TFGe desciende por debajo de 45mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar con la terapia.*

#### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), no deben

ser tratados con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación (ver secciones Dosis y vía de administración, contraindicaciones y reacciones adversas).

#### Monitorización de las enzimas hepáticas

Con vildagliptina, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y los resultados de los controles de la función hepática volvieron a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitorizados con una segunda evaluación de la función hepática para confirmar los hallazgos y se les debe realizar un seguimiento posterior con controles frecuentes de la función hepática hasta que los valores anormales vuelvan a la normalidad. En caso de que persistan aumentos de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de AST o ALT o aumentos mayores, se recomienda interrumpir el tratamiento. Debe interrumpirse el tratamiento en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática.

Tras la interrupción del tratamiento con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación y la normalización de los resultados de las pruebas de función hepática, el tratamiento no debe reiniciarse.

#### Trastornos de la piel

En estudios toxicológicos no clínicos en monos se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en extremidades. Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones de la piel, se dispone de experiencia limitada en pacientes con complicaciones diabéticas de la piel. Además, se han notificado casos postcomercialización de lesiones de la piel bullosas y exfoliativas. Por ello, como cuidados de rutina del paciente diabético, se recomienda la monitorización de los trastornos de la piel, tales como ampollas o úlceras.

### Pancreatitis aguda

El uso de vildagliptina se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deberán ser informados acerca del síntoma característico de la pancreatitis aguda.

Si se sospecha pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con vildagliptina. Si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con vildagliptina no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda.

### Hipoglucemia

Es conocido que las sulfonilureas causan hipoglucemias. Los pacientes que reciben vildagliptina en combinación con una sulfonilurea pueden tener el riesgo de sufrir hipoglucemias. Por tanto, puede ser necesario una dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

### Cirugía

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

*Según el informe de seguridad respecto a la metformina publicada con R.D. N° 10522 2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA del 24 de octubre del 2017.*

### Interacciones con Medicamentos

*El uso concomitante de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación con determinados medicamentos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deterioran la función renal, producen cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos). Por lo tanto, se debe considerar una monitorización más frecuente de los pacientes.*

### Pacientes con 65 años o más

*El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la edad del paciente, ya que los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de padecer insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.*

### Estudios Radiológicos con contraste:

*La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina ha conducido a una disminución aguda de la función renal y a la*

aparición de acidosis láctica. Detener Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación en el momento o antes de un procedimiento con contraste yodado, en pacientes con un TFGe entre 30 y 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. En pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo, insuficiencia cardíaca o en pacientes a los que se le administrará contraste yodado intra-arterial, reevalúe la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen reinicie Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación si la función renal es estable.

#### Cirugía y Otros procedimientos:

La restricción de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos o de otro tipo puede aumentar el riesgo de agotamiento de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación debe interrumpirse temporalmente mientras los pacientes tienen restricción de alimentos y de ingesta de líquidos.

#### Estado hipóxicos:

Varios casos de acidosis láctica en la fase post-comercialización asociada a la metformina ocurrieron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompaña de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, sepsis y otras condiciones asociadas con hipoxia se han asociado con ácidos láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando ocurran tales eventos, discontinúen Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación.

#### Consumo Excesivo de Alcohol

El alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Se debe advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol, mientras reciben Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación.

#### Deterioro Hepático

En pacientes con insuficiencia hepática se han desarrollado casos de acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro del aclaramiento del lactato que resulta en altos niveles sanguíneos de lactato. Por lo tanto, evite el uso de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

### **2.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios específicos de interacciones con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación. A continuación, se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales.

### Vildagliptina

Vildagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos que se administran simultáneamente. Dado que vildagliptina no es un sustrato enzimático del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe o induce las enzimas del CYP 450, no es probable que interactúe con principios activos que sean sustratos, inhibidores o inductores de estas enzimas.

Los resultados de ensayos clínicos realizados con vildagliptina en combinación con los antidiabéticos orales pioglitazona, metformina y gliburida no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes en la población diana.

Los ensayos clínicos de interacción farmacológica realizados en voluntarios sanos con digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9) no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptina.

Se han realizado ensayos clínicos de interacciones farmacológicas con amlodipino, ramipril, valsartán y simvastatina en sujetos sanos. En estos ensayos no se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptina. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana.

### Combinación con inhibidores de la ECA

Podría haber un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores de la ECA (ver Reacciones adversas).

Como ocurre con otros antidiabéticos orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptina puede verse reducido por determinados principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, productos para la tiroides y simpaticomiméticos.

### Metformina

#### Uso concomitante no recomendado

##### *Alcohol*

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

##### *Medios de contraste yodados*

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya

reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver Dosis y vía de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo.

#### *Fármacos catiónicos*

Los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p.ej. cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir con ésta por los sistemas de transporte tubular renal comunes y por lo tanto retrasar la eliminación de metformina, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Un ensayo en voluntarios sanos mostró que cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica de metformina (AUC) en un 50%. Por ello, cuando se administran simultáneamente medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), se debe considerar la monitorización rigurosa del control de la glucemia, ajustes de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

#### *Combinaciones que requieren precauciones de empleo*

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Los glucocorticoides, los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, puede tener que ajustarse la dosis durante el tratamiento concomitante y cuando éste se interrumpa.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se interrumpa.

*Según el informe de seguridad respecto a la metformina publicada con R.D. N° 10522 2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA del 24 de octubre del 2017.*

- *Inhibidores de la anhidrasa carbónica.*

*El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan con frecuencia una disminución del bicarbonato en suero e inducen un gap no aniónico, acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.*

- *Medicamentos que reducen la depuración de metformina:*

*Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal (por ejemplo, fármacos catiónicos, tales como cimetidina) tienen el potencial de interacción con metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal y pueden aumentar la acumulación de metformina y el riesgo de ácidos láctica. Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.*

- *Alcohol:*

*Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato. Advertir a los pacientes respecto la ingesta excesiva de alcohol mientras reciben Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación.*

## **2.6. Administración durante el embarazo y lactancia:**

### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación en mujeres embarazadas. Para vildagliptina, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales realizados con vildagliptina y metformina no han mostrado evidencia de teratogenicidad, pero mostraron efectos fetotóxicos a dosis maternotóxicas. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación no debe utilizarse durante el embarazo.

### Lactancia

Estudios en animales muestran que metformina y vildagliptina se excretan en la leche. Se desconoce si vildagliptina se excreta en la leche materna, pero metformina se excreta en cantidades bajas. Debido al riesgo potencial de hipoglucemia en el neonato relacionada con metformina y a la ausencia de datos en seres humanos con vildagliptina,

Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación no debe utilizarse durante la lactancia (ver Contraindicaciones).

#### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación en la fertilidad humana.

#### **2.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

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

#### **2.8. Reacciones adversas:**

*Según el informe de seguridad respecto a la metformina publicada con R.D. N° 10522 2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA del 24 de octubre del 2017.*

- *Acidosis Láctica.*

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación. Los datos aquí presentados se refieren a la administración concomitante de vildagliptina y metformina, al añadir vildagliptina a un tratamiento con metformina. No se dispone de ensayos en los que metformina se haya añadido a vildagliptina.

#### Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y transitorias, no fue necesario interrumpir el tratamiento. No se encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria.

Con vildagliptina, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y la función hepática volvió a la normalidad tras la interrupción del tratamiento.

En ensayos clínicos controlados en monoterapia y combinación o *add-on* de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones  $\geq$  tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) de ALT o AST (a efectos de clasificación, presentes al menos en 2 determinaciones consecutivas o en la visita final durante el tratamiento) fue de 0,2%; 0,3% y 0,2% con 50 mg de vildagliptina una vez al día, 50 mg de vildagliptina dos veces al día y todos los comparadores, respectivamente. Estas elevaciones de las

transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no progresaron ni se asociaron a colestasis o ictericia.

Se han notificado casos raros de angioedema con vildagliptina con una incidencia similar a los controles. Se notificó una mayor proporción de casos cuando vildagliptina se administró en combinación con un IECA. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve y se resolvieron durante el tratamiento con vildagliptina.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en ensayos doble ciego en monoterapia y terapias *add-on* se enumeran a continuación según la clasificación por órganos / sistemas y frecuencias absolutas. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 5 se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de metformina autorizada en la Unión Europea. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina en terapia *add-on* con metformina comparadas con placebo más metformina en ensayos doble ciego (N=280)**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipoglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Temblor
Frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos
Poco frecuentes	Fatiga
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas

#### *Descripción de algunas reacciones adversas*

En los ensayos clínicos controlados de la combinación de 100 mg diarios de vildagliptina más metformina, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos tratados con 100 mg diarios de vildagliptina más metformina o con placebo más metformina.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue frecuente en pacientes que recibieron vildagliptina en combinación con metformina (1%) y poco frecuente en pacientes que recibieron placebo + metformina (0,4%). No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptina.

En los ensayos clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal al añadir 100 mg diarios de vildagliptina a metformina (+0,2 kg y -1,0 kg para vildagliptina y placebo, respectivamente).

Los ensayos clínicos de más de 2 años de duración no indicaron ninguna señal de seguridad adicional o riesgo imprevisto cuando se añadió vildagliptina a metformina.

Combinación con una sulfonilurea

**Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (N=157)**

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

*Descripción de algunas reacciones adversas*

No se produjeron interrupciones del tratamiento debido a las reacciones adversas notificadas en el grupo de tratamiento de vildagliptina + metformina + glimepirida en comparación al 0,6% del grupo de tratamiento placebo + metformina + glimepirida.

La incidencia de hipoglucemia fue frecuente en ambos grupos de tratamiento (5,1% para el grupo de vildagliptina + metformina + glimepirida en comparación con un 1,9% para el grupo de placebo + metformina + glimepirida). Un episodio hipoglucémico grave fue notificado en el grupo de vildagliptina.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso medio corporal fue neutral (+0,6 kg en el grupo de vildagliptina y -0,1 kg en el grupo de placebo).

### Combinación con insulina

**Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina una vez al día en combinación con insulina (con o sin metformina) en estudios doble ciego (N=371)**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Disminución de la glucosa en sangre
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Cefalea, escalofríos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Poco frecuentes	Diarrea, flatulencia

### *Descripción de algunas reacciones adversas*

En los ensayos clínicos controlados administrando vildagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con insulina, con o sin metformina concomitante, la incidencia global de interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de tratamiento de vildagliptina y no hubo ninguna interrupción en el grupo de placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar en ambos grupos de tratamiento (14,0% en el grupo de vildagliptina con respecto al 16,4% del grupo de placebo). Dos pacientes notificaron episodios hipoglucémicos severos en el grupo de vildagliptina, y 6 pacientes en el grupo de placebo.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso medio corporal fue neutral (un cambio del +0,6 kg respecto al valor basal en el grupo de vildagliptina y ningún cambio en el peso en el grupo de placebo).

### Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas

#### Vildagliptina

**Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina en monoterapia en ensayos doble ciego (N=1.855)**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy raras	Infecciones del tracto respiratorio superior
Muy raras	Nasofaringitis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco frecuentes	Hipoglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareos
Poco frecuentes	Cefalea

<b>Trastornos vasculares</b>	Poco frecuentes	Edema periférico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Poco frecuentes	Estreñimiento
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Poco frecuentes	Artralgia

*Descripción de algunas reacciones adversas*

La incidencia global de interrupciones del tratamiento en los ensayos de monoterapia controlados debidas a reacciones adversas no fue superior en los pacientes tratados con dosis de 100 mg de vildagliptina al día (0,3%) que en los tratados con placebo (0,6%) o comparadores activos (0,5%).

En los ensayos clínicos controlados comparativos de vildagliptina en monoterapia, la hipoglucemia fue poco frecuente, se notificó en un 0,4% (7 de 1.855) de los pacientes tratados con 100 mg de vildagliptina al día en comparación con un 0,2% (2 de 1.082) de los pacientes tratados con un comparador activo o placebo, sin que se notificaran episodios graves o severos.

En los ensayos clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal cuando 100 mg diarios de vildagliptina se administraron como monoterapia (-0,3 kg y -1,3 kg para vildagliptina y placebo, respectivamente).

Los ensayos clínicos de más de 2 años de duración no indicaron ninguna señal de seguridad adicional o riesgo imprevisto con vildagliptina en monoterapia.

Metformina

**Tabla 5: Reacciones adversas de la metformina**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B12 y acidosis láctica*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	Sabor metálico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy raras	Anormalidades en las pruebas de la función hepática o hepatitis**
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy raras	Reacciones cutáneas como eritema, prurito y urticaria

\*En pacientes tratados a largo plazo con metformina muy raramente se ha observado una disminución en la absorción de la vitamina B12 con disminución en

los niveles séricos. Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta una anemia megaloblástica.

\*\*Se han notificado casos aislados de anomalías en las pruebas de la función hepática o hepatitis que se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con metformina.

Las reacciones adversas gastrointestinales se observan con mayor frecuencia al iniciar el tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlas, se recomienda administrar metformina en dos dosis diarias durante o después de las comidas. Un aumento gradual de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

**Tabla 6: Reacciones adversas notificadas durante la fase de post-comercialización**

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida	Hepatitis (reversible tras la interrupción del uso del medicamento)
	Pruebas de función hepática alteradas (reversible tras la interrupción del uso del medicamento)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida	Mialgia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida	Urticaria
	Lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluido el penfigoide bulloso

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

#### **2.9. Sobredosis y tratamiento:**

No hay datos disponibles sobre la sobredosis.

##### Vildagliptina

La información sobre la sobredosis de vildagliptina es limitada.

##### Síntomas

Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis a partir de un estudio de tolerabilidad con dosis crecientes de vildagliptina en voluntarios sanos durante 10 días. Con 400 mg se observaron tres casos de dolor muscular y casos

individuales de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y un aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfokinasa (CPK), AST, proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina.

Otros tres sujetos experimentaron edema en los pies, con parestesia en dos casos. Tras interrumpir la administración del medicamento en estudio, todos los síntomas y los valores de laboratorio anormales se resolvieron sin necesidad de tratamiento.

#### Metformina

Una sobredosis masiva de metformina (o si existe riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, lo que es una urgencia médica y debe tratarse en un hospital.

#### Tratamiento

El método más eficaz para eliminar metformina es la hemodiálisis. Sin embargo, vildagliptina no puede eliminarse por hemodiálisis, pero sí su principal metabolito de hidrólisis (LAY 151). Se recomienda un tratamiento de soporte.

### **3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

#### **3.1. Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD08

#### Mecanismo de acción

Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación son dos fármacos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores de los islotes pancreáticos, e hidrocloreuro de metformina, un miembro del grupo de las biguanidas.

Vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores de los islotes pancreáticos, es un inhibidor potente y selectivo de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Metformina actúa principalmente disminuyendo la producción hepática endógena de glucosa. Efectos

#### farmacodinámicos

#### Vildagliptina

Vildagliptina actúa principalmente inhibiendo la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), un enzima responsable de la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa).

La administración de vildagliptina da lugar a una inhibición rápida y completa de la actividad de la DPP-4, lo que origina un aumento de los niveles endógenos postprandiales y en ayunas de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP.

Mediante el aumento de los niveles endógenos de las hormonas incretinas, vildagliptina potencia la sensibilidad a la glucosa de las células beta, favoreciendo la secreción de insulina dependiente de glucosa. El tratamiento con dosis de vildagliptina de 50-100 mg al día en pacientes con diabetes tipo 2 mejoró de forma significativa los marcadores de la función de las células beta, incluyendo el HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), el cociente proinsulina/insulina y las medidas de sensibilidad de las células beta en el test de tolerancia a la comida con muestreo múltiple. En individuos no diabéticos (glucemia normal), vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce los niveles de glucosa.

Mediante el aumento de los niveles de GLP-1, vildagliptina también potencia la sensibilidad de las células alfa a la glucosa, adecuando mejor la secreción de glucagón en función de la glucosa.

Al aumentar los niveles de la hormona incretina y con ello potenciar el aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia, disminuye la liberación hepática de glucosa en la fase postprandial o en ayunas, consiguiendo una reducción de la glucemia.

El efecto de retraso sobre el vaciado gástrico, conocido cuando aumentan los niveles de GLP-1, no se observa con el tratamiento con vildagliptina.

### Metformina

Metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes que disminuye la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la producción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia ni un aumento del peso corporal.

Metformina puede disminuir la glucemia mediante tres mecanismos:

- reducción de la producción hepática de glucosa por la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis;
- en músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de la glucosa periféricas;
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre el glucógeno sintasa y aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles séricos de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos.

El ensayo clínico aleatorizado prospectivo UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina tras el fracaso de la dieta como tratamiento único mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo con metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes-año) en comparación a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes-año),  $p=0,0023$  y en comparación a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes-año),  $p=0,0034$ ;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes-año,  $p=0,017$ ;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes-año en comparación a la dieta como único tratamiento 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes-año ( $p=0,011$ ), y en comparación a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes-año ( $p=0,021$ );
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 18 acontecimientos/1.000 pacientes-año ( $p=0,01$ ).

#### Eficacia clínica y seguridad

La adición de vildagliptina al tratamiento de pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar del tratamiento con metformina en monoterapia dio lugar tras seis meses de tratamiento a reducciones medias adicionales de la HbA1c estadísticamente significativas en comparación con placebo (diferencias entre grupos de -0,7% a -1,1%

para 50 mg y 100 mg de vildagliptina, respectivamente). La proporción de pacientes que lograron una disminución de la HbA1c de  $\geq 0,7\%$  respecto al valor basal fue más alta y estadísticamente significativa en ambos grupos con vildagliptina más metformina (46% y 60%, respectivamente) en comparación con el grupo con metformina más placebo (20%).

En un ensayo de 24 semanas, vildagliptina (50 mg dos veces al día) se comparó con pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes controlados inadecuadamente con metformina (dosis media diaria: 2020 mg). La reducción media de HbA1c desde un valor basal del 8,4% fue del -0,9% para vildagliptina añadida a metformina y del -1,0% para pioglitazona añadida a metformina. En pacientes que recibieron pioglitazona añadida a metformina se observó un aumento de peso medio de +1,9 kg en comparación con el +0,3 kg de aquellos que recibieron vildagliptina añadida a metformina.

En un ensayo clínico de 2 años de duración, vildagliptina (50 mg dos veces al día) se comparó con glimepirida (hasta 6 mg/día – dosis media al cabo de 2 años: 4,6 mg) en pacientes tratados con metformina (dosis media diaria: 1894 mg). Después de 1 año, la reducción media de HbA1c fue del -0,4% con vildagliptina añadida a metformina y del -0,5% con glimepirida añadida a metformina, desde un valor basal de HbA1c de 7,3%. El cambio en el peso corporal fue de -0,2 kg con vildagliptina versus +1,6 kg con glimepirida. La incidencia de hipoglicemia fue significativamente menor en el grupo de vildagliptina (1,7%) que en el grupo de glimepirida (16,2%). Al analizar las variables (a los 2 años), la HbA1c fue similar a los valores basales en ambos grupos de tratamiento y los cambios en el peso corporal y las diferencias hipoglicémicas se mantuvieron.

En un ensayo de 52 semanas, se comparó vildagliptina (50 mg dos veces al día) con gliclazida (dosis media diaria: 229,5 mg) en pacientes no controlados adecuadamente con metformina (dosis de metformina al inicio 1928 mg/día). Después de 1 año, las reducciones medias de HbA1c fueron de -0,81% con vildagliptina añadida a metformina (valor basal medio de HbA1c 8,4%) y -0,85% con gliclazida añadida a metformina (valor basal medio de HbA1c 8,5%); se consiguió no-inferioridad estadística (IC 95% -0.11 – 0.20). El cambio en el peso corporal con vildagliptina fue del +0,1 kg comparado con el aumento de peso del +1,4 kg con gliclazida.

En un ensayo de 24 semanas se evaluó la eficacia de la dosis de combinación fija de vildagliptina y metformina (dosis titulada gradualmente hasta 50 mg/500 mg dos veces al día ó 50 mg/1000 mg dos veces al día) como terapia inicial en pacientes sin

tratamiento previo. La administración de vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg dos veces al día redujo la HbA1c en -1,82%, vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg dos veces al día la redujo en -1,61%, metformina 1000 mg dos veces al día la redujo en -1,36% y vildagliptina 50 mg dos veces al día la redujo en -1,09% respecto a un valor basal medio de HbA1c de 8,6%. La reducción en HbA1c observada en pacientes con un valor basal  $\geq 10,0\%$  fue mayor.

Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, randomizado, de 24 semanas de duración en 318 pacientes para evaluar la eficacia y la seguridad de vildagliptina (50 mg dos veces al día) en combinación con metformina ( $\geq 1500$  mg al día) y glimepirida ( $\geq 4$  mg al día). Vildagliptina en combinación con metformina y glimepirida redujo significativamente la HbA1c en comparación con el placebo. La reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA1c de 8,8% fue de -0,76%.

Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, randomizado, de 24 semanas de duración en 449 pacientes para evaluar la eficacia y la seguridad de vildagliptina (50 mg dos veces al día) en combinación con una dosis estable de insulina basal o premezclada (dosis diaria media de 41 unidades), con la administración concomitante de metformina (N=276) o sin metformina concomitante (N=173). Vildagliptina en combinación con insulina redujo significativamente la HbA1c en comparación con el placebo. En la población general, la reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA1c de 8,8% fue de -0,72%. En los subgrupos tratados con insulina con o sin metformina concomitante la reducción media ajustada según placebo en la HbA1c fue de -0,63% y -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue de 8,4% y 7,2% en los grupos de vildagliptina y placebo, respectivamente. Los pacientes que recibieron vildagliptina no experimentaron aumento de peso (+0,2 kg) mientras que aquellos que recibieron placebo sufrieron una reducción de peso (-0,7 kg).

En otro estudio de 24 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 en un estado más avanzado controlados inadecuadamente con insulina (de acción corta y acción prolongada, dosis de insulina media de 80 UI/día), la reducción media de la HbA1c cuando se añadió vildagliptina (50 mg dos veces al día) a la insulina fue estadísticamente significativamente mayor que con placebo con insulina (0,5% frente a 0,2%). La incidencia de hipoglucemia fue más baja en el grupo de vildagliptina que en el grupo de placebo (22,9% frente a 29,6%).

### Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de eventos cardiovasculares adjudicados prospectivamente e independientemente a partir de 37 ensayos clínicos fase III y fase IV en monoterapia y en terapia en combinación de más de 2 años de duración (exposición media de 50 semanas para vildagliptina y 49 semanas para los comparadores) y demostró que el tratamiento con vildagliptina no estaba asociado con un aumento del riesgo cardiovascular frente a los comparadores. La variable combinada de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) adjudicados, que incluyen infarto agudo de miocardio, ictus o muerte cardiovascular, fue similar para vildagliptina versus la combinación de comparadores activos y placebo [coeficiente riesgo Mantel-Haenszel (M-H RR) de 0,82 (IC de 95% 0,61-1,11)]. Se notificó un MACE en 83 pacientes de 9.599 (0,86%) tratados con vildagliptina y en 85 pacientes de 7.102 (1,20%) tratados con el comparador. La evaluación de cada componente MACE individual no mostró ningún aumento del riesgo (M-H RR similar). Se notificaron eventos de insuficiencia cardíaca (IC) confirmada definidos como IC de nueva aparición o que requiriesen hospitalización en 41 (0,43%) pacientes tratados con vildagliptina y en 32 (0,45%) pacientes tratados con comparador, M-H RR 1,08 (IC de 95% 0,68-1,70).

### **3.2. Propiedades farmacocinéticas:**

#### Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación

##### Absorción

Se ha demostrado la bioequivalencia entre tres combinaciones a dosis fijas de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg) y la coadministración de las tabletas individuales de hidrocloreto de metformina y vildagliptina a las dosis correspondientes.

La ingesta de comida no tiene efecto sobre la magnitud y velocidad de absorción de vildagliptina a partir de las tabletas de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación. La velocidad y magnitud de absorción de metformina a partir las tabletas de Vildagliptina y Metformina clorhidrato en combinación 50 mg/1000 mg disminuyó al administrarlos con la comida como se refleja en la disminución de la  $C_{max}$  del 26%, AUC del 7% y el retraso en la  $T_{max}$  (2,0 a 4,0 h).

A continuación, se presentan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales.

## Vildagliptina

### Absorción

Tras la administración de una dosis por vía oral en ayunas, vildagliptina se absorbe rápidamente y se observan concentraciones plasmáticas máximas a las 1,7 horas. La comida retrasa ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima a las 2,5 horas, pero no modifica la exposición global (AUC). La administración de vildagliptina con la comida da lugar a una disminución de la  $C_{max}$  (19%) en comparación con la administración en ayunas. Sin embargo, la magnitud del cambio no es clínicamente significativa, por ello vildagliptina puede administrarse con o sin comida. La biodisponibilidad absoluta es del 85%.

### Distribución

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

### Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptina en humanos, afectando a un 69% de la dosis. El metabolito principal (LAY 151), farmacológicamente inactivo, se obtiene por hidrólisis del grupo ciano y representa un 57% de la dosis, seguido del producto de la hidrólisis amídica (4% de la dosis). La DPP-4 participa parcialmente en la hidrólisis de vildagliptina, según un estudio *in vivo* en ratas con deficiencia en DPP-4. Vildagliptina no se metaboliza por las enzimas del CYP 450 en grado cuantificable alguno. En consecuencia, no es previsible que el aclaramiento metabólico de vildagliptina se vea afectado por la administración concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores de las enzimas del CYP 450. Estudios *in vitro* han demostrado que vildagliptina no inhibe/induce las enzimas del CYP 450. Por ello, no es probable que vildagliptina afecte al aclaramiento metabólico de medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados por las isoenzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5.

### Eliminación

Tras la administración por vía oral de [<sup>14</sup>C] vildagliptina, aproximadamente el 85% de la dosis se excretó en la orina y el 15% de la dosis se recuperó en las heces. La excreción renal de vildagliptina inalterada representó un 23% de la dosis administrada por vía oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, el aclaramiento plasmático total y renal de vildagliptina es de 41 y 13 l/h, respectivamente. La semivida de eliminación tras la administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas. La semivida de eliminación tras la administración oral es de aproximadamente 3 horas.

#### Linealidad / No linealidad

La C<sub>max</sub> y el AUC de vildagliptina aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas.

#### Características de los pacientes

Género: No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de vildagliptina entre mujeres y hombres sanos, dentro de un amplio rango de edades e índices de masa corporal (IMC). La inhibición de la DPP-4 por vildagliptina no está afectada por el género.

Edad: En individuos de edad avanzada (≥ 70 años), la exposición global a vildagliptina (100 mg una vez al día) aumentó en un 32%, con un aumento del 18% de las concentraciones plasmáticas máximas en comparación con las de individuos jóvenes sanos (18-40 años). Sin embargo, estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes. La inhibición de la DPP-4 por vildagliptina no está afectada por la edad.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh A-C) no se observaron cambios clínicamente significativos (máximo ~30%) en la exposición a vildagliptina.

Insuficiencia renal: En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, la exposición sistémica a vildagliptina aumentó (C<sub>max</sub> 8-66%; AUC 32-134%) y el aclaramiento corporal total disminuyó en comparación con sujetos con función renal normal.

Grupos étnicos: Datos limitados sugieren que la raza no tiene una influencia relevante en la farmacocinética de vildagliptina.

#### Metformina

### Absorción

Tras la administración oral de una dosis de metformina, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza después de unas 2,5 h ( $t_{max}$ ). La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg de metformina es aproximadamente del 50-60% en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal. Con las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24-48 h y generalmente son inferiores a 1  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron de 4  $\mu\text{g/ml}$ , incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos retrasa ligeramente y disminuye la magnitud de la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, la concentración plasmática máxima fue un 40% menor, el AUC disminuyó un 25% y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se prolongó en 35 minutos. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se distribuye en los eritrocitos. El volumen de distribución medio ( $V_d$ ) oscila entre 63-276 litros.

### Biotransformación

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

### Eliminación

Metformina se elimina por excreción renal. El aclaramiento renal de metformina es  $> 400 \text{ ml/min}$ , lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al aclaramiento de creatinina y, por lo tanto, se prolonga la semivida de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de metformina.

## **4. DATOS FARMACEUTICOS:**

**a) Lista de Excipientes:**

Hidroxipropil celulosa, Estearato de magnesio, agua purificada, opadry amarillo 05F32897.

**b) Incompatibilidad:**

No procede.

**c) Tiempo de vida útil:**

2 años, no administrar el medicamento pasada la fecha de vencimiento.

**d) Precaución especial de conservación:**

Almacénese a una temperatura no mayor a 30 °C.

**e) Precauciones especiales para eliminar el medicamento no utilizado**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

**5. FECHA DE REVISION DEL TEXTO:**

08/01/2021

***Manufacturado por:***

***EXEMED PHARMACEUTICALS***

*India*