

# AVAMIDE® MET VILDAGLIPTINA METFORMINA CLORHIDRATO

COMPRESIONADOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

## FORMULAS

### AVAMIDE® MET 50/850

Cada comprimido recubierto contiene:

Vildagliptina.....	50 mg
Metformina clorhidrato.....	850 mg
(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	
Povidona K 30, povidona K 90, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, lactosa, croscarmelosa sódica, sílice coloidal, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo (C.I. 77492).....	c.s.

### AVAMIDE® MET 50/1000

Cada comprimido recubierto contiene:

Vildagliptina.....	50 mg
Metformina clorhidrato.....	1000 mg
(como metformina clorhidrato de compresión directa 95)	
Povidona K 30, povidona K 90, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, lactosa, croscarmelosa sódica, sílice coloidal, dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y óxido de hierro rojo (C.I. 77491).....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Fármacos usados en diabetes tipo 2, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales.  
Código ATC: A10BD08.

## INDICACIONES

AVAMIDE® MET está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos:

- AVAMIDE® MET está indicado en pacientes 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 comprimidos individuales.
- AVAMIDE® MET está 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.
- AVAMIDE® MET está 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.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Mecanismo de acción

AVAMIDE® MET combina 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, y 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 dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Metformina actúa principalmente disminuyendo la producción hepática endógena de glucosa.

### Farmacodinamia

#### Vildagliptina

Vildagliptina actúa principalmente inhibiendo la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4), una enzima responsable de la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulinotrópico 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-β (*Homeostasis Model Assessment*-β), 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 periférica
- Retrasando la absorción de glucosa intestinal

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintetasa 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 mediano o largo plazo: metformina reduce los niveles séricos de colesterol total, colesterol LDL 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 de 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)

### Farmacocinética

#### 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 determinada por el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC). La administración de vildagliptina con la comida da lugar a una disminución de la C<sub>max</sub> (19 %). Sin embargo, la magnitud del cambio no es clínicamente significativa, por ello AVAMIDE® MET 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<sub>ss</sub>) 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 (LAY151), farmacológicamente inactivo, se obtiene por hidrólisis del grupo ciano y representa un 57 % de la dosis, seguido de los productos de la hidrólisis amídica y del glucurónido (BQS867) (4 % de la dosis). Los datos *in vitro* en microsomas de riñón humano sugieren que el riñón podría ser uno de los principales órganos que contribuyan a la hidrólisis de vildagliptina a su principal metabolito inactivo, LAY151. La DPP-4 participa parcialmente en la hidrólisis de vildagliptina, según un estudio *in vivo* en ratas con deficiencia de 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 en grupos específicos de 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 avanzada

En individuos de edad avanzada (≥ 70 años), la exposición global a vildagliptina (100 mg una vez al día) aumentó 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

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de vildagliptina se estudió en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, clasificados según la escala de Child-Pugh (puntuación desde 6 para los casos leves hasta 12 para los casos graves), en comparación con individuos sanos. La exposición a vildagliptina tras una dosis única disminuyó en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (20 y 8 %, respectivamente), mientras que la exposición a vildagliptina en pacientes con insuficiencia grave aumentó en un 22 %. La diferencia máxima (aumento o disminución) en la exposición a vildagliptina es de ~30 %, lo que no se considera de relevancia clínica. No hubo correlación alguna entre la gravedad de la insuficiencia hepática y los cambios en la exposición a vildagliptina.

#### Insuficiencia renal

Se realizó un ensayo a dosis múltiple, abierto, para evaluar la farmacocinética de la dosis terapéutica más baja de vildagliptina (50 mg una vez al día) en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal crónica definidos por el aclaramiento

de la creatinina (leve: de 50 hasta < 80 ml/min, moderada: de 30 hasta < 50 ml/min y grave: < 30 ml/min) comparado con el grupo control de sujetos sanos.

El AUC de vildagliptina aumentó de media 1,4 - 1,7 y se duplicó en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, comparado con los sujetos sanos. El AUC de los metabolitos LAY151 y BQS867 aumentaron de media alrededor de 1,5 - 3 y se multiplicaron por 7 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Datos limitados de pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD) indicaron que la exposición a vildagliptina es similar a la exposición en pacientes con insuficiencia renal grave. Las concentraciones de LAY151 fueron aproximadamente de 2 a 3 veces superiores que aquellas en pacientes con insuficiencia renal grave.

Vildagliptina fue eliminada por hemodiálisis en cierta medida (3 % tras una sesión de 3 - 4 horas de hemodiálisis comenzando 4 horas tras la dosis).

#### 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<sub>max</sub>) se alcanza después de unas 2,5 h (T<sub>max</sub>). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente 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 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C<sub>max</sub>) no excedieron 4 µg/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 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<sub>d</sub>) oscila entre 63 y 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 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.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### Adultos con función renal normal (TFG > 90 ml/min)

La dosis del tratamiento antihiperglucémico con AVAMIDE® MET 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 con AVAMIDE® MET puede iniciarse con dos comprimidos diarios, 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 de AVAMIDE® MET 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 comprimidos separados: AVAMIDE® MET 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 de AVAMIDE® MET 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 estaba tomando el paciente. Cuando AVAMIDE® MET 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 de AVAMIDE® MET 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 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 AVAMIDE® MET debe monitorizarse regularmente su función renal.

#### 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, por ej.: cada 3 - 6 meses.

La dosis diaria máxima de metformina se debe dividir preferiblemente en 2 - 3 tomas. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio del tratamiento con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de AVAMIDE® MET, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFGe ml/min	Metformina	Vildagliptina
<b>60–89</b>	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.
<b>45–59</b>	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.
<b>30–44</b>	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
<b>&lt; 30</b>	Metformina está contraindicada.	

#### Insuficiencia hepática

AVAMIDE® MET no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de alaninaamino-transferasa (ALT) o aspartatoaminotransferasa (AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

#### Población pediátrica

AVAMIDE® MET no está recomendado para uso en niños y adolescentes (< 18 años). No se ha establecido la seguridad y eficacia de AVAMIDE® MET en niños y adolescentes (< 18 años). No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía oral.

La administración de AVAMIDE® MET con o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a metformina.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como:
  - Deshidratación
  - Infección grave
  - Shock
  - Administración intravascular de medios de contraste yodados
- Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - Insuficiencia cardíaca o respiratoria
  - Infarto de miocardio reciente
  - Shock
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Lactancia

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

### Generales

AVAMIDE® MET no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran insulina y no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1.

### 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 cardiorespiratoria 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. 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 su presencia, 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.

### Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento, y de forma regular a partir de entonces. 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.

### 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 AVAMIDE® MET.

### 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 AVAMIDE® MET para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con AVAMIDE® MET 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 con AVAMIDE® MET. Debe interrumpirse el tratamiento con AVAMIDE® MET en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática.

Tras la interrupción del tratamiento con AVAMIDE® MET y la normalización de los resultados de las pruebas de función hepática, el tratamiento con AVAMIDE® MET 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 post-comercialización 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 un caso de 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 necesaria 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.

#### Interacciones

No se han realizado estudios específicos de interacciones con AVAMIDE® MET. 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 amlopídina, 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 de pacientes.

#### 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.

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.

Fármacos catiónicos: los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (por 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, 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 precaución de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, por ej.: los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) 2, 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 de AVAMIDE® MET 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.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de AVAMIDE® MET 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. AVAMIDE® MET 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, AVAMIDE® MET no debe utilizarse durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de AVAMIDE® MET sobre la fertilidad humana.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

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

#### REACCIONES ADVERSAS

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con AVAMIDE® MET. 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 ensayo doble ciego en monoterapia y terapias *add-on* se enumeran a continuación según la clasificación por órganos / sistemas y frecuencias absolutas. 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), raros ( $\geq$  1/10.000 a < 1/1.000), muy raros (< 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.

#### Combinación con metformina

Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina agregada a 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	Temblores, cefalea, 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 + metformina, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos tratados con 100 mg diarios de vildagliptina + metformina o con placebo + metformina. En los ensayos clínicos la incidencia de hipoglucemia fue frecuente en pacientes que recibieron 100 mg diarios de vildagliptina una vez al día 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

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 + glibeprida en comparación al 0,6 % del grupo de tratamiento placebo + metformina + glibeprida. La incidencia de hipoglucemia fue frecuente en ambos grupos de tratamiento (5,1 % para el grupo de vildagliptina + metformina + glibeprida en comparación con un 1,9 % para el grupo de placebo + metformina + glibeprida). 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

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 glucemia
<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

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

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy raras	Infecciones del tracto respiratorio superior, 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 conectivo</b>	
Poco frecuentes	Artralgia

##### Descripción de algunas reacciones adversas

Además, en los ensayos clínicos controlados de vildagliptina en monoterapia la incidencia global de interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas no fue superior en los pacientes tratados con vildagliptina con dosis de 100 mg 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, notificada 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 por la monoterapia con 100 mg diarios de vildagliptina (- 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

Reacciones adversas de la metformina

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B <sub>12</sub> 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 de la absorción de la vitamina B <sub>12</sub> , con disminución de 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.

#### Experiencia post-comercialización

##### Reacciones adversas notificadas durante la fase post-comercialización

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuencia no conocida	Hepatitis (reversible tras la interrupción del medicamento), pruebas de función hepática alteradas (reversible tras la interrupción del medicamento)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</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

#### SOBREDOSIFICACION

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de AVAMIDE® MET.

#### 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 fosfoquinasa (CPK), aspartatoaminotransferasa (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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
**Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**  
 Tel: (011) 4962-6666 / 2247.  
**Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**  
 Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.  
**Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**  
 Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.  
**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**  
 Tel: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACIONES

AVAMIDE® MET 50/850: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

AVAMIDE® MET 50/1000: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 30 °C y al abrigo de la humedad.

#### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 03.21.