

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VILZERMET 50/1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

#### FÓRMULA:

***Cada comprimido recubierto de VILZERMET 50/1000 contiene:***

Metformina clorhidrato	1000,00	mg
Vildagliptina	50,0000	mg

Excipientes: Macrogol, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa, Glicolato sódico de almidón de papa tipo A, Estearato de magnesio, Óxido de hierro, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco.

*Este producto contiene Lactosa entre sus excipientes, ver PRECAUCIONES.*

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Fármaco utilizado en diabetes.

Grupo Terapéutico: Combinación de medicamentos hipoglucemiantes orales.

Clasificación ATC: A10BD08

#### INDICACIONES:

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

- Como tratamiento inicial cuando no se ha conseguido un control

diabético adecuado con la dieta y el ejercicio solamente.

- Como tratamiento en pacientes que no han conseguido un control diabético adecuado con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Como tratamiento de combinación junto con otros medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina, cuando con ellos no se ha conseguido un control glucémico adecuado.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:**

### ***Mecanismo de acción:***

VILZERMET combina dos fármacos antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: metformina, un miembro del grupo de las biguanidas y vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores de los islotes pancreáticos.

Metformina actúa principalmente disminuyendo la producción hepática endógena de glucosa. Vildagliptina, es un inhibidor potente y selectivo de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

### ***Farmacodinamia:***

#### ***Metformina:***

Metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes que disminuye la glucosa plasmática basal y post-prandial. 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 glucogenolisis;
- 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 la enzima glucógeno sintasa y aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

Independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado en estudios a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles séricos de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos.

En base a un estudio prospectivo, se 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;
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con diabetes;
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad global y
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio.

***Vildagliptina:***

Vildagliptina actúa principalmente inhibiendo la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), 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 post-prandiales 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 vildagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 mejora 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 post-prandial 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.

### **FARMACOCINÉTICA:**

**Bioequivalencia:** Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

#### ***Metformina clorhidrato.***

#### ***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 un comprimido 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 µg/ml. En estudios con metformina, los niveles plasmáticos máximos ( $C_{max}$ ) no excedieron de 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 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 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.

## **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  $C_{max}$  (19%). 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 se distribuye equitativamente entre el plasma y los eritrocitos. El volumen de distribución medio 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 de los productos de la hidrólisis amídica y del glucurónido (BQS867) (4% de la dosis). Los datos *in vitro* en microsomas de riñón humanos sugieren que el riñón podría ser uno de los principales órganos que contribuyen 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 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 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 ni induce las enzimas del CYP 450. Por ello, no es probable que afecte al aclaramiento metabólico de medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados por las isoenzimas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 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 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  $C_{max}$  y el AUC de vildagliptina aumentan de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

### ***Posología:***

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

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con VILZERMET 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 VILZERMET puede iniciarse con dos comprimidos recubiertos diarios de 500 mg/50 mg, o de 850 mg/50 mg o de 1000 mg/50 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 de VILZERMET 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:

- VILZERMET 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 VILZERMET 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 VILZERMET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antidiabético, se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta un máximo de 50 mg/1000 mg dos veces al día después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

### ***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 VILZERMET 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, p. 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 (ver “ADVERTENCIAS”) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de VILZERMET, 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.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
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.	

\*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con VILZERMET por sí solo.

### ***Insuficiencia hepática:***

VILZERMET no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pre-tratamiento de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 2.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

***Población pediátrica:***

VILZERMET no está recomendado para uso en niños y adolescentes (< 18 años). No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

***Forma de administración:***

Vía oral.

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

**CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad al/a los principio/s activo/s o a alguno de los excipientes del producto.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Pre-coma diabético.
- Cuando existe insuficiencia renal o disfunción renal (aclaramiento de creatinina <60 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.

**ADVERTENCIAS:*****Generales:***

VILZERMET 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 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 requerir atención médica.

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 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 y comprobado que la función renal 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.

***Monitorización de las enzimas hepáticas:***

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis), asociados al uso de vildagliptina. 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 VILZERMET para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con VILZERMET 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 VILZERMET.

Debe interrumpirse el tratamiento con VILZERMET en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática.

Tras la interrupción del tratamiento con VILZERMET y la normalización de los resultados de las pruebas de función hepática, el tratamiento con VILZERMET no debe reiniciarse.

***Trastornos de la piel:***

En estudios toxicológicos en monos, se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en extremidades asociadas al uso de vildagliptina. Aunque en los estudios en humanos 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 de lesiones bullosas y exfoliativas de la piel. 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 VILZERMET. Si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con VILZERMET no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda.

***Hipoglucemia:***

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

**PRECAUCIONES:**

***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 y comprobado que la función renal es estable.

***Insuficiencia hepática:***

VILZERMET no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

**Excipientes:**

Los comprimidos recubiertos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**INTERACCIONES:**

No se han realizado estudios específicos de interacciones con VILZERMET. A continuación, se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales.

**Metformina clorhidrato:**

- 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 (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. 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 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 de VILZERMET durante el tratamiento concomitante y cuando éste se interrumpa.

Los inhibidores de la enzima convertidora de 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.

#### ***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.
- Combinación con pioglitazona, metformina y gliburida: No se han demostrado interacciones farmacocinéticas relevantes.
- Digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9): No se han demostrado interacciones farmacocinéticas relevantes en sujetos sanos. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana.
- Combinación con amlodipina, ramipril, valsartán o simvastatina: No se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante de vildagliptina en sujetos sanos.
- 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.

***Embarazo:***

No hay datos suficientes relativos al uso de VILZERMET en mujeres embarazadas. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Para vildagliptina, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Los estudios en animales realizados con metformina y vildagliptina no han mostrado evidencia de teratogenicidad pero mostraron efectos fetotóxicos a dosis tóxicas para la madre. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

VILZERMET 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 humana 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, VILZERMET no debe utilizarse durante la lactancia.

***Fertilidad:***

No se han realizado estudios sobre el efecto de VILZERMET en la fertilidad humana.

**EFFECTOS 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 experimenten mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS:**

Los datos de seguridad se refieren a la administración concomitante de metformina y vildagliptina, al añadir vildagliptina a un tratamiento con metformina. No se dispone de datos en los que metformina se haya añadido a vildagliptina.

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. También hubo algunos casos de elevaciones de las enzimas hepáticas ALT y AST, por encima de 3 veces los valores normales. Dichas elevaciones de transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no progresaron ni se asociaron a colestasis o ictericia.

Se han notificado casos raros de angioedema con vildagliptina. 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.

En base a la información disponible y de dominio público, las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en monoterapia y cuando fue agregada a un tratamiento se enumeran en las tablas 1, 2, 3 y 4 según la clasificación por órganos/sistemas y frecuencias absolutas. Las reacciones adversas notificadas en pacientes que solo recibieron metformina se enumeran en la tabla 5.

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 vildagliptina cuando fue agregada al tratamiento con metformina.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Temblor, cefalea, mareos
	Poco frecuentes	Fatiga
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas

**Tabla 2:** Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en combinación con metformina y una sulfonilurea.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, temblor
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia

**Tabla 3:** Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en combinación con insulina (con o sin metformina).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución de la glucosa en sangre
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, escalofríos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico
	Poco frecuentes	Diarrea, flatulencia

**Tabla 4:** Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en monoterapia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Infecciones del aparato respiratorio superior, nasofaringitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Edema periférico
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Constipación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia

**Tabla 5:** Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron metformina en monoterapia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B <sub>12</sub> y acidosis láctica*
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Sabor metálico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Anormalidades en las pruebas de la función hepática o hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	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 B<sub>12</sub> 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.

## EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN:

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

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis (reversible tras la interrupción del uso), pruebas de función hepática alteradas (reversible tras la interrupción del uso)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	No conocida	Mialgia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Urticaria, lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluyendo 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.

## SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de VILZERMET.

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.

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.

La información sobre la sobredosis de vildagliptina es limitada.

Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis. Con dosis de 400 mg se observaron casos de dolor muscular, parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observaron edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina. También se observaron casos de edema en los pies, con parestesia. Tras interrumpir la administración del medicamento en estudio, todos los síntomas y los valores de laboratorio anormales se resolvieron sin necesidad de tratamiento.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.**

#### **PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

#### **CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura no mayor de 25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**