

# Zatium® Met

Vildagliptina/Metformina Clorhidrato 50/500 mg  
Vildagliptina/Metformina Clorhidrato 50/850 mg  
Vildagliptina/Metformina Clorhidrato 50/1000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

### CONTENIDO DEL PROSPECTO

#### 1. ¿Qué es Zatium® Met y para qué se utiliza?

#### 2. Antes de utilizar Zatium® Met.

#### 3. ¿Cómo utilizar Zatium® Met?

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Zatium® Met?

#### 5. Conservación de Zatium® Met.

#### 6. Contenido del envase e información adicional.

#### 1. ¿Qué es Zatium® Met y para qué se utiliza?

Los principios activos de Zatium® Met, Vildagliptina y Metformina, pertenecen a un grupo de medicamentos llamados "antidiabéticos orales".

Zatium® Met se utiliza para tratar pacientes adultos con diabetes tipo 2, también conocida como diabetes mellitus no dependiente de insulina.

La diabetes tipo 2 aparece si el organismo no produce suficiente insulina o si la insulina producida no funciona adecuadamente. También puede aparecer si el organismo produce demasiado glucagón.

La insulina es una sustancia que ayuda a reducir los niveles de azúcar en sangre, especialmente después de las comidas. El glucagón es una sustancia que promueve la producción de azúcar por el hígado y hace que aumenten los niveles de azúcar en sangre. Ambas sustancias se producen en el páncreas.

#### Cómo actúa Zatium® Met

Ambos principios activos, Vildagliptina y Metformina, ayudan a controlar los niveles de azúcar en sangre. El principio activo Vildagliptina estimula el páncreas para que produzca más insulina y menos glucagón. El principio activo Metformina ayuda al organismo a utilizar mejor la insulina. Este medicamento ha demostrado reducir el azúcar en sangre, hecho que ayudará a prevenir complicaciones de su diabetes. Aunque empiece a tomar este medicamento para su diabetes, es importante que continúe con la dieta y/o ejercicio que le hayan recomendado.

#### 2. Antes de utilizar Zatium® Met.

##### No debe utilizar Zatium® Met:

- si es alérgico a Vildagliptina, Metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,

- si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual,

- si ha tenido recientemente un ataque al corazón o si tiene una insuficiencia cardíaca o problemas circulatorios graves o dificultades respiratorias que pueden ser un signo de problemas de corazón,

- si tiene una reducción grave de la función renal,

- si tiene una infección grave o una deshidratación grave (pérdida de agua masiva del organismo).

si le van a realizar una radiología de contraste (tipo específico de prueba diagnóstica con rayos X y un medio de contraste inyectable),

- si tiene problemas de hígado,

- si bebe alcohol en exceso (a diario o sólo ocasionalmente),

- si está dando el pecho a su bebé.

Ante las situaciones anteriores, consulte con su médico antes de tomar Zatium® Met.

#### Tenga cuidado especial con Zatium® Met:

##### Riesgo de acidosis láctica

Zatium® Met puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Zatium® Met durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Zatium® Met y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos,
- dolor de estómago (dolor abdominal),
- calambres musculares,
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso,
- dificultad para respirar,
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón.

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Zatium® Met no es un sustituto de la insulina. Por lo tanto, no deberá tomar Zatium® Met para el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Zatium® Met si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Zatium® Met si está tomando un medicamento antidiabético conocido como una sulfonilurea. Su médico podría querer reducir su dosis de sulfonilurea cuando la tome conjuntamente con Zatium® Met para evitar un nivel bajo de glucosa en sangre (hipoglucemia).

Si ha tomado anteriormente Vildagliptina pero ha tenido que dejar de tomarla debido a la enfermedad del hígado, no debe tomar este medicamento.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar Zatium® Met mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Zatium® Met y cuándo reiniciarlo.

Las lesiones de la piel son complicaciones frecuentes de la diabetes. Siga las recomendaciones de su médico o enfermero para el cuidado de la piel y de los pies, prestando especial atención a la aparición de ampollas o úlceras mientras esté tomando Zatium® Met. Si esto ocurre, debe consultar lo antes posible a su médico.

Antes de iniciar el tratamiento con Zatium® Met, debe realizarse pruebas de la función del hígado, a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Esto se realiza para detectar lo antes posible cualquier signo que indique un aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas).

Durante el tratamiento con Zatium® Met, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

Su médico controlará periódicamente sus niveles de azúcar en sangre y orina.

#### Uso de Zatium® Met con otros medicamentos

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Zatium® Met antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Zatium® Met y cuándo reiniciarlo.

Consulte con su médico o con un farmacéutico si está tomando o deberá tomar otro medicamento simultáneamente con Zatium® Met. En especial con los siguientes:

- corticoides, generalmente utilizados para tratar la inflamación,
- agonistas beta-2 generalmente utilizados para tratar trastornos respiratorios,
- otros principios activos utilizados para tratar la diabetes,
- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos),
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib),
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II),
- determinados principios activos que afectan a la tiroides,
- determinados principios activos que afectan al sistema nervioso.

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Zatium® Met, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica.

#### Niños y adolescentes

La administración de Zatium® Met no está recomendada en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Embarazo y lactancia

Consulte con su médico y/o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe usar Zatium® Met durante el embarazo o si está dando el pecho o planea darlo.

### Conducción y uso de máquinas

Si se siente mareado mientras toma **Zatium® Met**, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

### Zatium® Met contiene lactosa.

**Zatium® Met** contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### 3. ¿Cómo utilizar Zatium® Met?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### Qué cantidad debe tomar y cuándo

La dosis de **Zatium® Met** que debe tomar cada persona varía dependiendo de su estado. Su médico le indicará exactamente el número de comprimidos de **Zatium® Met** que debe tomar. La dosis recomendada de **Zatium® Met** es un comprimido recubierto de 50/500 mg, 50/850 mg o 50/1000 mg dos veces al día.

Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor. Su médico también podrá recetarle una dosis más baja si está tomando un medicamento conocido para la diabetes como una sulfonilurea.

Su médico le podrá recetar este medicamento solo o junto con determinados medicamentos que disminuyan el nivel de azúcar en su sangre.

#### Cómo tomar Zatium® Met

• Trague el comprimido entero con un poco de agua. **Zatium® Met** se consume exclusivamente por vía oral.

• Tome un comprimido por la mañana y el otro por la noche con las comidas o después de éstas. La toma del comprimido después de las comidas disminuirá el riesgo de molestias digestivas. Utilice **Zatium® Met** como su médico le indicó. En caso que tenga dudas, vuelva a consultarlo.

#### Duración del tratamiento con Zatium® Met

• Tome **Zatium® Met** cada día mientras su médico se lo indique. Puede que tenga que seguir este tratamiento durante un largo periodo de tiempo.

• Su médico le realizará controles periódicos para comprobar que el tratamiento ejerce el efecto deseado.

#### Si olvidó tomar Zatium® Met

Si se olvida de tomar un comprimido de este medicamento, tómelo con la siguiente comida, a no ser que sea ya la hora de tomar la dosis habitual. No tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

#### Si interrumpe el tratamiento con Zatium® Met

No deje de tomar **Zatium® Met** a no ser que su médico se lo indique. Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con **Zatium® Met**, consulte a su médico.

#### Si toma más Zatium® Met del que debe (sobredosis)

Si ha tomado más cantidad de **Zatium® Met**, o si otra persona ha tomado su medicamento, **consulte a su médico inmediatamente**. Puede necesitar atención médica. Si ha de visitar a un médico o ir al hospital más próximo, lleve consigo el envase.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Zatium® Met?

Al igual que todos los medicamentos, **Zatium® Met** puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran.

**Debe dejar de tomar Zatium® Met y acudir a su médico inmediatamente** si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- acidosis láctica (muy raro: puede afectar hasta 1 usuario de cada 10.000): **Zatium® Met** puede causar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica. Si esto le ocurre, debe dejar de tomar **Zatium® Met** y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma,
- angioedema (raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): síntomas que incluyen cara, lengua o garganta hinchadas, dificultad al tragar, dificultad al respirar, aparición repentina de sarpullido o urticaria, que pueden ser indicativos de una reacción llamada "angioedema",
- enfermedad del hígado (hepatitis) (raros): síntomas que incluyen coloración amarillenta de la piel y ojos, náuseas, pérdida de apetito o coloración oscura de la orina, que pueden ser indicativos de una enfermedad del hígado,
- inflamación del páncreas (pancreatitis) (frecuencia no conocida): síntomas que incluyen dolor intenso y persistente en el abdomen (área del estómago), que puede llegar hasta su espalda, así como náuseas y vómitos.

#### Otros efectos adversos

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban **Zatium® Met**:

- muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas): náuseas, vómitos, diarrea, dolor en la zona del estómago (dolor abdominal), pérdida de apetito,
- frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): mareos, dolor de cabeza, temblor incontrolado, gusto metálico, disminución de la glucosa en sangre,
- poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): dolor en las articulaciones, fatiga, estreñimiento, manos, tobillos o pies hinchados (edema),
- muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): dolor de garganta, congestión nasal y fiebre; signos de tener un elevado nivel de ácido láctico en la sangre (conocido como acidosis láctica) como somnolencia o mareos, vómitos y náuseas graves, dolor abdominal, latido irregular del corazón o respiración profunda, acelerada; enrojecimiento de la piel, picor; disminución de los niveles de vitamina B12 (palidez,

cansancio, síntomas mentales tales como confusión o alteraciones de la memoria).

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban **Zatium® Met** y una sulfonilurea:

- frecuentes: temblor, mareos, debilidad, niveles bajos de la glucosa en sangre, excesiva sudoración.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras tomaban **Zatium® Met** e insulina:

- frecuentes: dolor de cabeza, escalofríos, náuseas (malestar), niveles bajos de glucosa en sangre, ardor de estómago,
- poco frecuentes: diarrea, flatulencia.

Desde la comercialización de este producto, también han sido notificados los siguientes efectos adversos:

- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): erupción con picor, inflamación del páncreas, descamación localizada de la piel o ampollas, dolor muscular.

### 5. Conservación de Zatium® Met.

Conservar en su envase original. Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### 6. Contenido del envase e información adicional

#### Composición de Zatium® Met

Los principios activos son Vildagliptina y Metformina Clorhidrato.

• Cada comprimido recubierto de **Zatium® Met** 50/500 mg contiene 50 mg de Vildagliptina y 500 mg de Metformina Clorhidrato (como Metformina Clorhidrato al 95%).

• Cada comprimido recubierto de **Zatium® Met** 50/850 mg contiene 50 mg de Vildagliptina y 850 mg de Metformina Clorhidrato (como Metformina Clorhidrato al 95%).

• Cada comprimido recubierto de **Zatium® Met** 50/1000 mg contiene 50 mg de Vildagliptina y 1000 mg de Metformina Clorhidrato (como Metformina Clorhidrato al 95%).

Excipientes: lactosa anhidra, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona K30, povidona K90, crospovidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

**Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.**

#### Presentaciones de Zatium® Met

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**MANTENGASE ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

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

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.076.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | [elea.com](http://elea.com)

*"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes."*

Fecha de última revisión: Septiembre 2019.

506600-01 1-vu-ep

**Elea**

# ZATIUM® MET

VILDAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO 50/500 mg  
VILDAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO 50/850 mg  
VILDAGLIPTINA / METFORMINA CLORHIDRATO 50/1000 mg  
Comprimidos recubiertos  
**INDUSTRIA ARGENTINA**  
Venta Bajo Receta



**COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto de ZATIUM® MET 50/500 contiene: Vildagliptina 50 mg; Metformina Clorhidrato 500 mg (como Metformina Clorhidrato al 95%) (1). Excipientes: lactosa anhidra, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y opadry White YS-1-7040 (2). Cada comprimido recubierto de ZATIUM® MET 50/850 contiene: Vildagliptina 50 mg; Metformina Clorhidrato 850 mg (como Metformina Clorhidrato al 95%) (1). Excipientes: lactosa anhidra, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y opadry White YS-1-7040 (2). Cada comprimido recubierto de ZATIUM® MET 50/1000 contiene: Vildagliptina 50 mg; Metformina Clorhidrato 1000 mg (como Metformina Clorhidrato al 95%) (1). Excipientes: lactosa anhidra, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y opadry White YS-1-7040 (2). (1) Composición Metformina Clorhidrato al 95%: Metformina Clorhidrato, povidona K 30, povidona K90, crospovidona, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio. (1) Composición del opadry White YS-7040: hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Fármacos utilizados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales. Código ATC: A10B D08.

**INDICACIONES:** ZATIUM® MET está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: ZATIUM® MET está indicado en el tratamiento de pacientes adultos que no pueden conseguir un control adecuado de la glucemia con la dosis máxima tolerada de Metformina Clorhidrato en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de Vildagliptina y Metformina Clorhidrato en comprimidos individuales. ZATIUM® 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 Clorhidrato y una sulfonilurea. ZATIUM® 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 Clorhidrato por sí solos no proporcionen un control de la glucemia adecuado. ZATIUM® MET también está indicada como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Mecanismo de acción:** ZATIUM® MET combina dos fármacos anti diabéticos 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 Clorhidrato, 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 Clorhidrato actúa principalmente disminuyendo la producción hepática endógena de glucosa. **Farmacodinamia:** La eficacia y seguridad de cada uno de los componentes por separado ya está establecida y en estudios clínicos se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración simultánea de dichos componentes en forma separada. Tales estudios clínicos permitieron confirmar el beneficio adicional de Vildagliptina en pacientes afectados de diabetes tipo 2 insuficientemente controlada con Clorhidrato de Metformina. **Vildagliptina** - Vildagliptina actúa principalmente inhibiendo la actividad de la DPP-4, una enzima responsable de la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulino trófico 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 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 Clorhidrato:** Metformina Clorhidrato es una biguanida con efectos antihiperoglucemiantes 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la 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 Clorhidrato tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio o largo plazo: Metformina Clorhidrato 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato 11 acontecimientos/1.000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 18 acontecimientos/1.000 pacientes-año ( $p=0,01$ ). **Farmacocinética: Vildagliptina/Metformina Clorhidrato** - Se ha demostrado la bioequivalencia entre tres combinaciones a dosis fijas de Vildagliptina/Metformina Clorhidrato (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg) y la coadministración de los comprimidos individuales de Metformina Clorhidrato 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 los comprimidos de Vildagliptina/Metformina Clorhidrato. La velocidad y magnitud de absorción de Metformina Clorhidrato a partir los comprimidos de Vildagliptina/Metformina Clorhidrato 50 mg/1000 mg disminuyó al administrarlos con la comida como se refleja en la disminución de la  $C_{max}$  del 26%, ABC 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 de ZATIUM® MET. **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 (ABC). 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 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. **Metabolismo** - 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 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 en DPP-4. Vildagliptina no se metaboliza por las enzimas del CYP 450 en grado cuantificable alguno. En consecuencia, no es previsible que el metabolismo 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 metabolismo 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 [ $^{14}C$ ] 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 clearance plasmático total y renal de Vildagliptina es de 41 y 13 l/h, respectivamente. La vida media de eliminación tras la administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas. La vida media de eliminación tras la administración oral es de aproximadamente 3 horas. **Linealidad/No linealidad:** La  $C_{max}$  y el ABC de Vildagliptina aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas. **Poblaciones especiales:** 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 ( $\geq 65$  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 y grave, (clasificados según la escala de 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 ( $C_{max}$  8-66%; ABC 32-134%) y el clearance 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 Clorhidrato: Absorción:** Tras la administración oral de una dosis

de Metformina Clorhidrato, 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de Metformina Clorhidrato es no lineal. Con las dosis y pautas posológicas habituales de Metformina Clorhidrato, 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 Clorhidrato (C<sub>max</sub>) 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 Clorhidrato. Tras la administración de una dosis de 850 mg, la concentración plasmática máxima fue un 40% menor, el ABC 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 Clorhidrato se distribuye en los eritrocitos. El volumen de distribución medio (Vd) oscila entre 63-276 litros. **Metabolismo:** Metformina Clorhidrato se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos. **Eliminación:** Metformina Clorhidrato se elimina por excreción renal. El clearance renal de Metformina Clorhidrato es > 400 ml/min, lo que indica que Metformina Clorhidrato se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el clearance renal disminuye proporcionalmente al clearance creatinina y, por lo tanto, se prolonga la vida media de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de Metformina Clorhidrato.

**POSOLÓGIA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Administración vía oral. La administración de ZATIUM® MET o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a Metformina Clorhidrato. **Adultos con función renal normal (TFG ≥90 ml/min):** La dosis del tratamiento antihiper glucémico con ZATIUM® 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 ZATIUM® 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 Clorhidrato en monoterapia: La dosis inicial habitual de ZATIUM® MET consiste en 50 mg de Vildagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de Metformina Clorhidrato que ya esté tomando el paciente. Para pacientes que cambian desde la administración conjunta de Vildagliptina y Metformina Clorhidrato en comprimidos separados: ZATIUM® MET debe iniciarse a la dosis de Vildagliptina y Metformina Clorhidrato que ya estuvieran tomando. Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia de combinación dual con Metformina Clorhidrato junto con una sulfonilurea: La dosis de ZATIUM® MET consiste en 50 mg de Vildagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de Metformina Clorhidrato similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando ZATIUM® 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 Clorhidrato: La dosis de ZATIUM® MET consiste en 50 mg de Vildagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de Metformina Clorhidrato similar a la que ya se estaba tomando el paciente. No se dispone de datos de seguridad y eficacia de Vildagliptina y Metformina Clorhidrato como terapia oral de combinación triple con una tiazolidindiona. **Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)** - Dado que Metformina Clorhidrato 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 ZATIUM® MET debe monitorizarse regularmente su función renal. **Insuficiencia renal:** Se debe evaluar la tasa de filtración glomerular (TFG) antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan Metformina Clorhidrato 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 Clorhidrato se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con Metformina Clorhidrato en pacientes con TFG < 60 ml/min. Si no se dispone de la dosis adecuada de ZATIUM® MET, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFGe ml/min	Metformina Clorhidrato	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 Clorhidrato está contraindicada.	

**Insuficiencia hepática:** ZATIUM® MET 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). **Población pediátrica:** ZATIUM® MET no está recomendado para uso en niños y adolescentes (< 18 años). No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZATIUM® MET en niños y adolescentes (< 18 años). No se dispone de datos. **Dosis olvidada:** Si se omite una dosis de ZATIUM® MET, la misma debe ser administrada tan pronto como el paciente lo recuerde. No se debe administrar una dosis doble el mismo día.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los principios activos 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:** ZATIUM® MET no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran insulina. ZATIUM® MET no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **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 Clorhidrato 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato. 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. Ante la presencia de alguno de estos síntomas, el paciente debe dejar de tomar Metformina Clorhidrato 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 Clorhidrato y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de Metformina Clorhidrato 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. **Insuficiencia renal:** Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces. La Metformina

Clorhidrato 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:** ZATIUM® MET 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). **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 ZATIUM® MET para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con ZATIUM® 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 ZATIUM® MET. Debe interrumpirse el tratamiento con ZATIUM® MET en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática. Tras la interrupción del tratamiento con ZATIUM® MET y la normalización de los resultados de las pruebas de función hepática, el tratamiento con ZATIUM® MET no debe reiniciarse. **Insuficiencia cardíaca:** Un estudio de Vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) I-III demostró que el tratamiento con Vildagliptina no estaba asociado con un cambio en la función ventricular izquierda ni con un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente versus placebo. La experiencia clínica en pacientes con clase funcional NYHA III tratados con Vildagliptina es todavía limitada y los resultados no son concluyentes. No hay experiencia del uso de Vildagliptina en ensayos clínicos en pacientes con clase funcional NYHA IV y, por ello, no se recomienda su uso en estos pacientes. **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 Clorhidrato 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. **Intolerancia a la lactosa:** Los comprimidos 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. **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 experimenten mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas. **INTERACCIONES** - No se han realizado estudios específicos de interacciones con ZATIUM® 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. **Combinación con pioglitazona, Metformina Clorhidrato y gliburida:** Los resultados de ensayos clínicos realizados con estos antidiabéticos orales no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes. **Digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9):** Los resultados de ensayos clínicos realizados en voluntarios sanos no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana. **Combinación con amlodipina, ramipril, valsartán o simvastatina.** Se han realizado ensayos clínicos de interacciones farmacológicas con amlodipina, ramipril, valsartán y simvastatina en sujetos sanos. En estos ensayos no se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante de Vildagliptina. **Combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):** Podría haber un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que tomen de forma concomitante IECA. 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 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 Clorhidrato 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 Clorhidrato al competir con ésta por los sistemas de transporte tubular renal comunes y por lo tanto retrasar la eliminación de Metformina Clorhidrato, 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 Clorhidrato (ABC) 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 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 Clorhidrato, 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 ZATIUM® 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 – Fertilidad:** No se han realizado estudios sobre el efecto de ZATIUM® MET en la fertilidad humana. **Embarazo:** No hay datos suficientes relativos al uso de ZATIUM® MET en mujeres embarazadas. Para Vildagliptina, los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas. Para Metformina Clorhidrato, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales realizados con Vildagliptina y Metformina Clorhidrato no han mostrado evidencia de teratogenicidad pero mostraron efectos fetotóxicos a dosis maternotóxicas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debido a la ausencia de datos en humanos, ZATIUM® MET no debe utilizarse durante el embarazo. **Lactancia:** Estudios en animales muestran que Metformina Clorhidrato y Vildagliptina se excretan en la leche. Se desconoce si Vildagliptina se excreta en la leche materna pero Metformina Clorhidrato se excreta en cantidades bajas. Debido al riesgo potencial de hipoglucemia en el neonato relacionada con MMetformina Clorhidrato y a la ausencia de datos en seres humanos con Vildagliptina, ZATIUM® MET no debe utilizarse durante la lactancia. **REACCIONES ADVERSAS:** Los datos aquí presentados se refieren a la administración concomitante de Vildagliptina y Metformina Clorhidrato, al añadir Vildagliptina a un tratamiento con Metformina Clorhidrato. No se dispone de ensayos en los que Metformina Clorhidrato 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. En ensayos clínicos controlados en monoterapia y combinación o *add-on* de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones  $\geq 3$  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. Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Vildagliptina en ensayos doble ciego en monoterapia y combinación o *add-on* se enumeran a continuación para cada indicación 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  $< 1/100$ ), 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. **Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente Vildagliptina 100 mg en terapia *add-on* con Metformina Clorhidrato en ensayos doble ciego (N=280):**

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

En los ensayos clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal al añadir 100 mg diarios de Vildagliptina a Metformina Clorhidrato (+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 Clorhidrato. **Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente Vildagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con Metformina Clorhidrato 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

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). **Reacciones adversas notificadas en**

**pacientes que recibieron diariamente Vildagliptina 100 mg una vez al día en combinación con insulina (con o sin Metformina Clorhidrato) 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

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 Vildagliptina 100 mg como 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>	
Frecuentes	Edema periférico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco Frecuentes	Estreñimiento
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes	Artralgia

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 Clorhidrato - Reacciones adversas de la MMetformina Clorhidrato:**

<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 hepato biliares</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 Clorhidrato 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 Clorhidrato. 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 Clorhidrato 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 de post-comercialización:**

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida	Pancreatitis
<b>Trastornos hepato biliares</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 buloso

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@elea.com](mailto:farmacovigilancia@elea.com) o telefónicamente al 0800-333-3532. **SOBREDOSIS:** No hay datos disponibles sobre la sobredosis de ZATIUM® MET. **Vildagliptina:** 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 creatina fosfoquinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (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 Clorhidrato:** Una sobredosis masiva de Metformina Clorhidrato (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. En caso de sobredosis se recomienda un tratamiento de soporte. El método más eficaz para eliminar Metformina Clorhidrato es la hemodiálisis. Vildagliptina no puede eliminarse por hemodiálisis. Sin embargo, el metabolito principal de hidrólisis (LAY 151) puede eliminarse por hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247. Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777. Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160. Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532. **CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. **PRESENTACIÓN:** Envase conteniendo 30 comprimidos y 60 comprimidos. **MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL** **"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234".

Centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. [www.elea.com](http://www.elea.com)

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.076

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Av. Gral. J.G. Lemos 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. [www.elea.com](http://www.elea.com)

Fecha de última revisión: Septiembre 2019.

**Elea**