

**WILDAP<sup>®</sup> MET 50/500**  
VILDAGLIPTINA 50 mg  
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg

**WILDAP<sup>®</sup> MET 50/850**  
VILDAGLIPTINA 50 mg  
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg

**WILDAP<sup>®</sup> MET 50/1000**  
VILDAGLIPTINA 50 mg  
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Venta bajo receta Industria Argentina

**FORMULAS**

**Compridos recubiertos 50/500 mg**  
Vildagliptina 50,000 mg; Metformina clorhidrato 500,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 133,200 mg; copovidona 36,000 mg; croscopolona 48,000 mg; estearato de magnesio 21,600 mg; óxido de hierro negro 11,800 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 7,100 mg; polietilenglicol 6000 3,194 mg; óxido de hierro amarillo 0,255 mg; óxido de hierro rojo 0,020 mg; povidona K-30 1,150 mg.

**Compridos recubiertos 50/850 mg**  
Vildagliptina 50,000 mg; Metformina clorhidrato 850,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 252,900 mg; copovidona 94,500 mg; croscopolona 81,000 mg; estearato de magnesio 21,600 mg; óxido de hierro negro 12,410 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 12,975 mg; polietilenglicol 6000 5,430 mg; óxido de hierro amarillo 0,425 mg; povidona K-30 1,960 mg.

**Compridos recubiertos 50/1000 mg**  
Vildagliptina 50,000 mg; Metformina clorhidrato 1000,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 231,000 mg; copovidona 100,000 mg; croscopolona 90,000 mg; estearato de magnesio 21,600 mg; óxido de hierro negro 11,800 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 14,210 mg; polietilenglicol 6000 6,388 mg; óxido de hierro amarillo 3,500 mg; povidona K-30 2,300 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**  
Fármacos usados en diabetes; Combinaciones de fármacos hipoglucémicos orales; Código ATC: A10BD08.

**INDICACIONES**  
En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2).  
VILDAP MET está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con una dosis máxima tolerada de metformina o vildagliptina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptina y metformina en comprimidos recubiertos.

**VILDAP MET** está indicado en asociación con una sulfonilurea (es decir, en terapia de combinación triple), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilurea.  
VILDAP MET está indicado como tratamiento adyuvante con glucosidasa intestinal como complemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la glucemia con una dosis estable de insulina y la monoterapia de metformina.

**VILDAP MET** también está indicado 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.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de Acción**  
VILDAP MET combina dos hipoglucémicos con mecanismos de acción diferentes para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes de tipo 2: vildagliptina, un miembro de la clase de los inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil-peptidasa 4), y clorhidrato de metformina, que pertenece a la clase de las biguanidas. Vildagliptina pertenece a la clase de inhibidores de las enzimas DPP-4 y mejora la sensibilidad de la glucosa mediante la inhibición potente y selectiva de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Tal inhibición aumenta las concentraciones endógenas en ayunas y post-prandiales de las hormonas incretinas GLP-1 (glucagon-like peptide 1 similar al glucagón) y GLP-2 (glucagon-like peptide 2 similar al glucagón). Clorhidrato de metformina disminuye la producción hepática y la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. Clorhidrato de metformina estimula la síntesis intracelular de glucosilol al activar la glucosiltransferasa e incrementa la capacidad de transporte de ciertos tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

**Farmacodinamia**

**VILDAP MET** La eficacia y seguridad de cada uno de los componentes por separado ya está establecida y se estudió en ensayos clínicos con pacientes con diabetes tipo 2. Los estudios de farmacodinamia de dichos componentes en forma separada. Tales estudios clínicos permitieron confirmar el beneficio adicional de vildagliptina en pacientes afectados de diabetes de tipo 2 insulinoresistentes controladas con clorhidrato de metformina.

**Vildagliptina**

La administración de vildagliptina produce una inhibición rápida y completa de la actividad DPP-4. En los estudios clínicos con diabetes de tipo 2, la administración de vildagliptina redujo la actividad de la enzima DPP-4 durante un período de 24 horas.  
Como vildagliptina eleva las concentraciones endógenas de las hormonas incretinas, las células  $\beta$  se vuelven más sensibles a la glucosa, lo que mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa. La administración de dosis diarias de vildagliptina de 50 a 100 mg a pacientes con diabetes de tipo 2 mejoró considerablemente los marcadores de la función de las células  $\beta$ . El grado de mejora de la función de dichas células depende del nivel de disfunción en los individuos con insuficiencia hepática o insuficiencia renal. Vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa. Como vildagliptina eleva las concentraciones endógenas de GLP-1, las células  $\beta$  se vuelven más sensibles a la glucosa y se coloca lugar a una secreción de glucagón más adecuada a las necesidades de la glucemia. Esto último, a su vez, evita la hipoglucemia e insulina. El aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia debido a la presencia de concentraciones elevadas de incretinas disminuye la producción en ayunas y post-prandial de la glucosa hepática y reduce la gluconeogénesis dependiente de la glucosa.  
Con vildagliptina no se observa el efecto conocido de elevación de las concentraciones de GLP-1 que retrasa el vaciado gástrico. Por otra parte, se ha notado una reducción de la insulina post-prandial que no se asocia con la mejora de la función de los islotes inducida por el efecto de vildagliptina en las incretinas.

**Clorhidrato de metformina**

Clorhidrato de metformina mejora la tolerancia a la glucosa en los pacientes con diabetes de tipo 2, lo cual reduce tanto la glucosa plasmática basal como la post-prandial. A diferencia de las sulfonilureas, no produce hipoglucemia en los pacientes con diabetes de tipo 2 o en los individuos sanos (sino en circunstancias especiales) y no causa hipersulinemia.

**Clorhidrato de metformina**

En individuos con insuficiencia hepática de grado leve, moderado y grave según la puntuación de Child-Pugh (desde 6 puntos para la insuficiencia leve hasta 12 para la grave), comparados con individuos con función hepática normal. La exposición a vildagliptina (100 mg) tras una dosis única de itauroclonolol 2,000 mg, fue similar en los individuos con insuficiencia moderada (un 20% y un 8%, respectivamente), mientras que la exposición a vildagliptina en los individuos con insuficiencia hepática grave aumentó un 22%. La variación máxima (aumento o disminución) de la exposición a vildagliptina es de 0,0% aproximadamente, lo que no se considera clínicamente significativo. No se observó ninguna correlación entre la gravedad de la insuficiencia hepática y las variaciones en la exposición a vildagliptina. No se recomienda el uso de vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluso los que tienen cifras de ALT o AST previas al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior normal.

**Clorhidrato de metformina**

No se han realizado estudios farmacocinéticos de clorhidrato de metformina en individuos con insuficiencia hepática.  
**Insuficiencia renal**  
Vildagliptina El ABC de vildagliptina aumentó en promedio 1,4; 1,7 y 2 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los individuos sanos normales. El ABC de los metabolitos LAY151 aumentó 1,6; 3,2 y 7,3 veces y el de B05967 aumentó 1,7 y 7,4 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos. Los datos limitados de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal indican que la exposición a vildagliptina es similar a los individuos sanos con enfermedad renal en etapa terminal. No se recomienda el uso de vildagliptina en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Vildagliptina se elimina por hemodiálisis en los pacientes con insuficiencia renal grave. Vildagliptina se elimina por hemodiálisis en cierta medida (3% tras una sesión de 3-4 horas de hemodiálisis comenzando 4 horas tras la dosis).

**Clorhidrato de metformina**

En los pacientes con función renal deteriorada (basado en las cifras de depuración de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de clorhidrato de metformina se prolonga y la depuración renal disminuye de forma proporcional a la disminución de la depuración de creatinina.

**Vildagliptina**

En pacientes de edad avanzada sanos ( $\geq 70$  años), la exposición general a vildagliptina (100 mg una vez al día) aumentó un 32%, con un incremento de la concentración plasmática máxima del 18%, en comparación con los individuos sanos jóvenes (entre 18 y 40 años). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. En los grupos de edades estudiadas, la edad no afecta la inhibición de la DPP-4 por parte de vildagliptina.

**Clorhidrato de metformina**

Datos limitados procedentes de estudios farmacocinéticos controlados de administración de clorhidrato de metformina a individuos de edad avanzada sanos indican que la depuración plasmática total de clorhidrato de metformina en individuos sanos jóvenes (entre 18 y 40 años) aumenta, en comparación con los individuos jóvenes sanos. Estos datos indican que los cambios que experimenta la farmacocinética de clorhidrato de metformina con el envejecimiento se deben principalmente a cambios en la farmacocinética. No se debe instaurar un tratamiento con VILDAP MET en pacientes de 80 años en adelante, salvo que la depuración de creatinina demuestre que no hay insuficiencia renal.

**Población pediátrica (menores de 18 años de edad)**

No se dispone de datos farmacocinéticos.

**Grupo étnico**

**Vildagliptina**  
No hay pruebas de que el origen étnico afecte la farmacocinética de vildagliptina.

**Clorhidrato de metformina**

No se han realizado estudios sobre los parámetros farmacocinéticos de clorhidrato de metformina según la raza. En los estudios clínicos controlados de administración de clorhidrato de metformina a pacientes con diabetes de tipo 2, el efecto hipoglucémico era comparable en los pacientes de raza blanca ( $n=249$ ), negra ( $n=51$ ) y de origen hispano ( $n=24$ ).

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Es preciso individualizar el uso del hipoglucémico en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en función de la eficacia y la tolerabilidad. No exceda la dosis máxima diaria 100 mg de VILDAP MET. La dosis inicial recomendada de VILDAP MET debe basarse en el estado del paciente y el tratamiento con vildagliptina o clorhidrato de metformina que está recibiendo en ese momento la persona.

**Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con vildagliptina en monoterapia**

Basándose en las dosis iniciales habituales de clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día o 850 mg una vez al día) se puede administrar inicialmente un comprimido de VILDAP MET 50/500 mg dos veces al día y ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

**Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control satisfactorio con clorhidrato de metformina en monoterapia**

Según la dosis de clorhidrato de metformina que está recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de VILDAP MET 50/500 mg o 50/850 mg o 50/1000 mg dos veces al día.

**Dosis inicial para pacientes que cambian su tratamiento con vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados**

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que está recibiendo en ese momento el paciente, se puede administrar inicialmente un comprimido de VILDAP MET de 50/500 mg, 50/850 mg o de 50/1000 mg.

**Dosis inicial para pacientes que nunca han recibido tratamiento antihipertensivo**

En los pacientes que nunca han recibido tratamiento antihipertensivo se puede administrar inicialmente un comprimido de VILDAP MET de 50/500 mg una vez al día y luego aumentar la dosis paulatinamente hasta 50/1000 mg dos veces al día como máximo después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

**Uso en asociación con una sulfonilurea o con insulina**

La dosis de VILDAP MET debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la dosis que se está administrando en ese momento.

**Población general**

Adultos de 18 años en adelante.

**Advertencias especiales**

**Insuficiencia renal**  
Se debe evaluar la filtración glomerular antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como VILDAP MET), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con función renal deteriorada o con insuficiencia renal, así como en pacientes de edad avanzada, la función renal deberá evaluarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses. Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de medicamentos contraindicados en pacientes con insuficiencia renal (como VILDAP MET) en asociación con una filtración glomerular  $\leq 60$  mL/min, deberá evaluarse los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica. VILDAP MET está contraindicado en pacientes con filtración glomerular  $<30$  mL/min debido a que existe metformina en suero.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a metformina y a vildagliptina. Usadas por separado o en combinación, en pacientes con insuficiencia renal. Si no existe una presentación de VILDAP MET con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

**Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal**

concentraciones plasmáticas de lactato (5 mmol/l) y en un aumento del desequilibrio ácido-base (anión gap) y del cociente lactato/creatinina. Ante esta situación se debe suspender inmediatamente el tratamiento con el medicamento que contiene metformina (como VILDAP MET) y hospitalizar de inmediato al paciente.

**Antes del inicio del tratamiento con medicamentos que contengan metformina, y posteriormente de forma prevenida, se debe evaluar la filtración glomerular.** Los medicamentos que contienen metformina (como VILDAP MET) están contraindicados en pacientes con una filtración glomerular  $<30$  mL/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal.

Clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de acidosis láctica es mayor en pacientes con insuficiencia renal que en individuos con función renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de medicamentos que contienen metformina (como VILDAP MET) debe ajustarse en consecuencia en los ancianos postmenopáusicos. En el caso de que se logre un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

**Interacciones**

**Con medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de clorhidrato de metformina**  
Se debe tener precaución a la hora de administrar concomitantemente medicamentos que pueden afectar la función renal, causar alteraciones concomitantemente significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica de metformina.

**Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular.**  
La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía aguda por medios de contraste, con el consiguiente aumento de la concentración de metformina y un aumento del riesgo de acidosis láctica.  
La administración de medicamentos que contengan metformina (como VILDAP MET) debe suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudar hasta 48 horas posteriores a él, y no se reanuda hasta haber consultado la función renal y comprobado que es normal.

**Consumo de alcohol**  
Se sabe que el alcohol potencia el efecto de clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol durante el tratamiento con metformina y vildagliptina. En ambos grupos terapéuticos la intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

**Concentraciones de vitamina B12**  
La metformina se ha asociado a un descenso de las concentraciones séricas de vitamina B12 sin manifestaciones clínicas en aproximadamente el 7% de los pacientes. Este descenso se asocia muy raramente a anemia y se ha constatado que es rápidamente reversible al suspender la administración de metformina. En algunos grupos terapéuticos los suplementos de vitamina B12 o adoptar ambas medidas. En los pacientes en tratamiento con medicamentos que contienen metformina (como VILDAP MET) se recomienda vigilar los parámetros hematológicos como mínimo una vez al año, e investigar y tratar cualquier aparente anomalía. Algunas personas (por ejemplo, aquellas con un aporte o una absorción de vitamina B12 o de calcio insuficientes) parecen predisponerse a tener concentraciones de vitamina B12 inferiores a las normales. En estos pacientes puede ser útil determinar sistemáticamente las concentraciones séricas de vitamina B12 como mínimo cada dos o tres años.

**Estados hipotensos**  
El colapso cardiovascular (shock), la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipotensión se han asociado a acidosis láctica y pueden causar también acidosis prerrenal. Si se produce algún tipo de anemia en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que contienen metformina (como VILDAP MET), debe suspenderse la administración del medicamento hasta que se haya restablecido el estado de bienestar y la administración del medicamento se demora.

**Intervenciones quirúrgicas**  
La administración de medicamentos que contienen metformina (como VILDAP MET) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y debiera reiniciarse una vez que el paciente haya recuperado una absorción de metformina normal. La vildagliptina y el clorhidrato de metformina no se recomienda en caso de que el paciente refiera la administración de metformina que se compruebe que esta es normal.

**Disfunción hepática**

Dado que algunos casos de acidosis láctica, uno de los riesgos ligado a clorhidrato de metformina, se han asociado a alteraciones de la función hepática; por consiguiente, de modo general se debe evitar el tratamiento con medicamentos que contienen metformina (como VILDAP MET) en pacientes con signos clínicos o resultados de laboratorio que evidencien hepatitis.

**Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada**  
Si presenta anomalías de laboratorio o un trastorno clínico (especialmente manifestaciones vagas o poco definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis, acidosis diabética o ambas. En caso de que el paciente refiera el inicio de vildagliptina o el inicio del tratamiento con VILDAP MET y aplicar las medidas pertinentes.

**Hipoglucemia**

No suele sobrevenir hipoglucemia en los pacientes en monoterapia con VILDAP MET, pero puede ocurrir cuando el aporte calórico es insuficiente, el ejercicio físico enérgico no se compensa con un aporte apropiado de calorías, o se consume alcohol. Los pacientes con diabetes avanzada que están recibiendo un tratamiento con vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,3%). En los estudios farmacocinéticos controlados de hipoglucemia, en 0,5% (2 de 409) de los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptina, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1062) de los pacientes de los grupos que recibieron ya sea el fármaco de comparación o bien placebo, se registraron episodios de hipoglucemia. En estos pacientes, vildagliptina no afecta al peso cuando se administra en monoterapia. Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos con vildagliptina en monoterapia.

**Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura**

- Experiencia post-marketing (Frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han derivado de la experiencia post-comercialización mediante informes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones no fueron reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su magnitud de frecuencia, por lo tanto se las clasifica como desconocidas.

- Hepatitis, que revertía al retirar el tratamiento.
- Urticaria, a veces leve y/o reacciones cutáneas exfoliativas, incluyendo perfoide ampoloso.
- Cetoacidosis diabética.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

**Clorhidrato de metformina**

Las reacciones adversas conocidas a metformina se resumen en la tabla 6.

**Tabla 6: Reacciones adversas conocidas a metformina se resumen en la tabla 6.**

**Trastornos del sistema nervioso**

Frecuente Mareos, temblores

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuente Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico

Poco frecuente Diarrea, flatulencia

**Trastornos generales y en el lugar de la administración**

Frecuente Escalofores

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuente Disminución de la glucemia

**Asociación con una sulfonilurea**

No se notificaron discontinuaciones en el tratamiento por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida. En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, la incidencia de reacciones adversas fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida y un 1,9% de casos en el caso de placebo + metformina + gliclazida). En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, se notificó un 0,3% de abandonos por reacciones adversas. Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo placebo).

**Tabla 4: Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día asociado a metformina y una sulfonilurea (n=157)**

**Trastornos del sistema nervioso**  
Frecuente Mareos, temblores

**Trastornos gastrointestinales**  
Poco frecuente Diarrea, flatulencia

**Trastornos generales y en el lugar de la administración**  
Frecuente Escalofores

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**  
Frecuente Disminución de la glucemia

**Asociación con una sulfonilurea**

No se notificaron discontinuaciones en el tratamiento por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida. En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, la incidencia de reacciones adversas fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida y un 1,9% de casos en el caso de placebo + metformina + gliclazida). En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, se notificó un 0,3% de abandonos por reacciones adversas. Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo placebo).

**Tabla 4: Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día asociado a metformina y una sulfonilurea (n=157)**

**Trastornos del sistema nervioso**  
Frecuente Mareos, temblores

**Trastornos gastrointestinales**  
Poco frecuente Diarrea, flatulencia

**Trastornos generales y en el lugar de la administración**  
Frecuente Escalofores

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**  
Frecuente Disminución de la glucemia

**Asociación con una sulfonilurea**

No se notificaron discontinuaciones en el tratamiento por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida. En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, la incidencia de reacciones adversas fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida y un 1,9% de casos en el caso de placebo + metformina + gliclazida). En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, se notificó un 0,3% de abandonos por reacciones adversas. Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo placebo).

**Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina, una (n=409) o dos veces al día (n=183), en monoterapia, en estudios doble ciego.**

**Trastornos del sistema nervioso**  
Frecuente Mareos, temblores

**Trastornos gastrointestinales**  
Poco frecuente Diarrea, flatulencia

**Trastornos generales y en el lugar de la administración**  
Frecuente Escalofores

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**  
Frecuente Disminución de la glucemia

**Asociación con una sulfonilurea**

No se notificaron discontinuaciones en el tratamiento por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida. En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, la incidencia de reacciones adversas fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida y un 1,9% de casos en el caso de placebo + metformina + gliclazida). En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, se notificó un 0,3% de abandonos por reacciones adversas. Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo placebo).

**Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina, una (n=409) o dos veces al día (n=183), en monoterapia, en estudios doble ciego.**

**Trastornos del sistema nervioso**  
Frecuente Mareos, temblores

**Trastornos gastrointestinales**  
Poco frecuente Diarrea, flatulencia

**Trastornos generales y en el lugar de la administración**  
Frecuente Escalofores

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**  
Frecuente Disminución de la glucemia

**Asociación con una sulfonilurea**

No se notificaron discontinuaciones en el tratamiento por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida. En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, la incidencia de reacciones adversas fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida y un 1,9% de casos en el caso de placebo + metformina + gliclazida). En el grupo de placebo + metformina + gliclazida, se notificó un 0,3% de abandonos por reacciones adversas. Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una diferencia de peso de + 0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo placebo).

**Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina, una (n=409) o dos veces al día (n=183), en monoterapia, en estudios doble ciego.**

**Trastornos del sistema nervioso**  
Frecuente Mareos, temblores

**Trastornos gastrointestinales**  
Poco frecuente Diarrea, flatulencia

**Trastornos generales y en el lugar de la administración**  
Frecuente Escalofores

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**  
Frecuente Disminución de la glucemia

**Asociación con una sulfonilurea**

No se notificaron discontinuaciones en el tratamiento por reacciones adversas en el grupo de vildagliptina + metformina + gliclazida; en cambio, se notificó