

Departamento de Registro Farmacéutico

GALVUS® (vildagliptina)
50 mg, comprimidos;

Información básica para la prescripción (CDS)

Versión 4.2

AVISO

La información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 22 de agosto de 2023

N.º de referencia (SLC): 2023-PSB/GLC-1368-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

1. Marca comercial

GALVUS® 50 mg, comprimidos

2. Descripción y composición

Forma farmacéutica

Galvus comprimidos 50 mg: comprimidos redondos, planos, con bordes biselados de color blanco a amarillento claro, sin ranura y con la marca “FB” en una cara y “NVR” en la otra.

Sustancia activa

Vildagliptina

Galvus comprimidos 50 mg: un comprimido contiene 50 mg de vildagliptina.

Excipientes

Galvus comprimidos 50 mg: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón de papa, estearato de magnesio.

La información puede diferir en algunos países.

3. Indicaciones

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

- En monoterapia.
- En tratamiento de combinación:
- En combinación inicial con metformina cuando no se ha conseguido un control diabético adecuado con la dieta y el ejercicio solamente
- En combinación con otros medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina, cuando con ellos no se ha conseguido un control glucémico adecuado (en el apartado 6 Advertencias y precauciones, el apartado 8 Interacciones y el apartado 12 Estudios clínicos se presentan datos relativos a diversas combinaciones)

4. Posología y administración

Posología

La administración de la terapia antidiabética para el tratamiento de la diabetes debe individualizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad.

Galvus comprimidos 50 mg:

En el caso de los comprimidos de Galvus de 50 mg, la dosis recomendada es de 50 mg una o dos veces al día. La dosis diaria máxima de Galvus es de 100 mg.

En monoterapia y en combinación con metformina, con una tiazolidinodiona (glitazona, TZD) o con insulina (con o sin metformina), la dosis recomendada de Galvus es de 50 o 100 mg al día.

En biterapia con una sulfonilurea (SU), la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día. En esta población de pacientes, la dosis diaria de 100 mg de vildagliptina no resultó más eficaz que la de 50 mg una vez al día.

En triterapia con metformina y una SU, la dosis recomendada de Galvus es de 100 mg al día.

Población destinataria general

Adultos mayores de 18 años.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Galvus en los pacientes con disfunción renal leve.

En los pacientes con disfunción renal moderada o severa o con insuficiencia renal terminal, la dosis recomendada de Galvus es de 50 mg una vez al día (véase el epígrafe Poblaciones especiales del subapartado Farmacocinética en el apartado 11 Farmacología clínica).

Disfunción hepática

Galvus no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN; véase el epígrafe Poblaciones especiales del subapartado Farmacocinética en el apartado 11 Farmacología clínica).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han estudiado los efectos de Galvus en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos (véase también el epígrafe Poblaciones especiales del subapartado Farmacocinética en el apartado 11 Farmacología clínica).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los pacientes mayores de 65 o 75 años tratados con Galvus, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (véase el epígrafe Poblaciones especiales del subapartado Farmacocinética en el apartado 11 Farmacología clínica).

Modo de administración

Administración oral.

Galvus puede tomarse con o sin alimentos (véase el epígrafe Absorción del apartado 11 Farmacología clínica).

Galvus 50 mg, comprimidos:

La dosis de 50 mg debe administrarse una vez al día por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

5. Contraindicaciones

Galvus está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o a cualquiera de los excipientes (véase el epígrafe Excipientes del apartado 2 Descripción y composición).

6. Advertencias y precauciones

Generales

Galvus no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de Galvus en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus y luego

periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina.

Insuficiencia cardíaca

Un ensayo clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la *New York Heart Association* (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de ensayos clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

7. Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vildagliptina (en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 100 mg una vez al día) se agruparon los datos de más de 11 000 pacientes que participaron en 36 estudios de fase II y III (incluidos 3 estudios sin enmascaramiento) de 12 a más de 104 semanas de duración. En los estudios incluidos en este análisis agrupado se evaluó la vildagliptina en monoterapia, como complemento a otros antidiabéticos orales (metformina, TZD, SU e insulina) y como biterapia inicial con metformina o pioglitazona. Los pacientes que no recibieron la vildagliptina (todos los grupos de comparación) tomaron solo un placebo o bien metformina, una TZD, una SU, acarbose o insulina. Para calcular la frecuencia de reacciones adversas en cada indicación se utilizaron los datos de seguridad de un subconjunto de estudios comparativos pivotaes de al menos 12 semanas. Los datos de seguridad provienen de pacientes que recibieron una dosis diaria de vildagliptina de 50 mg (una vez al día) o 100 mg (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día) en monoterapia o en combinación con otro medicamento.

La mayoría de las reacciones adversas observadas en estos ensayos fueron leves y transitorias y no requirieron la interrupción del tratamiento. No se encontró ninguna asociación entre las reacciones adversas y la edad, la etnia, la duración de la exposición ni la dosis diaria.

Se han notificado casos raros de angioedema con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los eventos fueron leves y se resolvieron sin suspender el tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de ensayos comparativos en los que el producto se empleó solo o complementando a otros durante plazos de hasta 24 semanas, la incidencia de elevaciones de ALT o AST ≥ 3 veces mayores que el LSN (observadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última visita del período de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con todos los fármacos de comparación. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

A continuación, figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron Galvus en monoterapia o como tratamiento complementario, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se presentan por orden de frecuencia decreciente. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Monoterapia

En los ensayos de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, 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 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos.

Galvus ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Tabla 7-1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día ($n = 409$) o 50 mg dos veces al día ($n = 1373$) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

Infrecuentes	Edema periférico
--------------	------------------

Los ensayos clínicos prolongados de hasta 2 años no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Combinación con metformina

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

Galvus tiene un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día (*n* = 233) o 50 mg dos veces al día (*n* = 183) en combinación con metformina en los estudios con doble enmascaramiento

GALVUS EN BITERAPIA ORAL CON METFORMINA	
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblor, mareo, cefalea

Los ensayos clínicos prolongados de hasta 2 años no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se agregó vildagliptina como complemento a la metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró combinada con la metformina desde el comienzo.

Combinación con una sulfonilurea

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de 50 mg de vildagliptina y glimepirida, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas fue del 0,6% en el grupo que recibió esta combinación, frente al 0% en el grupo del placebo más glimepirida.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue del 1,2% al añadir 50 mg de vildagliptina una vez al día a la glimepirida, frente al 0,6% con la combinación de placebo más glimepirida. No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La combinación de Galvus (en la dosis recomendada de 50 mg) con glimepirida tiene un efecto neutro sobre el peso.

Tabla 7-3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus 50 mg una vez al día en combinación con una sulfonilurea en estudios con doble enmascaramiento (n = 170)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblor, cefalea, mareo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia

Combinación con una tiazolidinodiona

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y una tiazolidinodiona, el 0,7% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más pioglitazona, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más pioglitazona o el placebo más pioglitazona.

En los ensayos clínicos no se notificaron eventos hipoglucémicos en los pacientes que recibieron la combinación de 50 mg de vildagliptina una vez al día más 45 mg de pioglitazona. La hipoglucemia fue infrecuente en el grupo de 50 mg de vildagliptina dos veces al día más 45 mg de pioglitazona (0,6%), pero frecuente con la combinación de placebo más 45 mg de pioglitazona (1,9%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

En el estudio de tratamiento complementario a la pioglitazona, la variación del peso corporal frente al placebo fue de +0,1 kg con 50 mg de Galvus una vez al día y de +1,3 kg con 50 mg de Galvus dos veces al día.

Al agregar vildagliptina a un tratamiento con la dosis máxima recomendada de pioglitazona (45 mg una vez al día), la incidencia de edema periférico fue del 8,2% con 50 mg una vez al día y del 7,0% con 50 mg dos veces al día, frente al 2,5% con la pioglitazona sola. No obstante, al agregar vildagliptina a la pioglitazona como biterapia inicial en pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos, la incidencia de edema fue inferior a la que se registró con la pioglitazona sola (del 3,5% con 50 mg de vildagliptina una vez al día y del 6,1% con 50 mg de vildagliptina dos veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona en monoterapia).

Tabla 7-4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus 50 mg una vez al día (n = 146) o dos veces al día (n = 158) en combinación con una tiazolidinodiona en estudios con doble enmascaramiento

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso

Combinación con insulina

En los ensayos clínicos comparativos en los que se administraron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de

abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Presentaron episodios de hipoglucemia severa 2 pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (+0,6 kg con respecto al inicio en el grupo de la vildagliptina y sin variación en el grupo del placebo).

Tabla 7-5 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n = 371)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Escalofríos
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Glucosa disminuida en sangre

Combinación con metformina y una SU

En el grupo de tratamiento con vildagliptina + metformina + glimepirida no se notificaron abandonos por reacciones adversas, mientras que en el grupo de tratamiento con placebo + metformina + glimepirida hubo un 0,6% de estos abandonos.

En ambos grupos fueron frecuentes las hipoglucemias (5,1% en el grupo de vildagliptina + metformina + glimepirida y 1,9% en el de placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

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

Tabla 7-6 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n = 157)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, temblor
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes

Astenia

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

- Hepatitis, reversible al retirar el medicamento (véase también el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Vasculitis cutánea.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.
- Colecistitis

8. Interacciones

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Además, la vildagliptina no afecta la depuración metabólica de los fármacos coadministrados metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 del CYP. Se han llevado a cabo estudios de interacción con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

9. Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1. Embarazo

Resumen de los riesgos

La experiencia disponible con Galvus en mujeres embarazadas es insuficiente. La vildagliptina no fue teratógena en ratas ni en conejos. No debe emplearse Galvus durante el embarazo a menos que el beneficio esperado para la madre supere el riesgo que conlleva para el feto.

9.2. Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si la vildagliptina pasa a la leche humana. Por lo tanto, Galvus no debe administrarse a las mujeres lactantes.

9.3. Mujeres y varones con capacidad de procrear

No se han estudiado los efectos de Galvus en la fecundidad humana. Los estudios de fecundidad efectuados en ratas con dosis hasta 200 veces mayores que la dosis humana no han mostrado indicios de un deterioro de la fecundidad ni del desarrollo embrionario inicial a causa de la vildagliptina.

10. Sobredosis

Signos y síntomas

Se administraron dosis de Galvus de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg una vez al día a voluntarios sanos (de 7 a 14 sujetos por grupo de tratamiento) durante un máximo de 10 días consecutivos. Se toleraron bien las dosis de hasta 200 mg. Con la dosis de 400 mg hubo tres casos de dolor muscular y casos únicos de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y elevaciones transitorias de la lipasa (del doble del LSN). Con la dosis de 600 mg, un sujeto presentó edema en los pies y las manos y un aumento excesivo de las concentraciones de creatina-fosfocinasa acompañado de elevaciones de la aspartato-transaminasa (AST), la proteína C-reactiva y la mioglobina. Otros tres sujetos del mismo grupo posológico presentaron edema en ambos pies, acompañado de parestesia en dos casos. Todos los síntomas y anomalías analíticas se resolvieron después de retirar el medicamento experimental.

Tratamiento

Galvus no es dializable, aunque el principal metabolito producto de la hidrólisis (LAY151) puede eliminarse por hemodiálisis.

11. Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4); código ATC: A10BH02

Modo de acción

La vildagliptina pertenece a la clase de los potenciadores de los islotes pancreáticos y mejora el control de la glucemia mediante la inhibición potente y selectiva de la dipeptidilpeptidasa 4

(DPP-4). Tal inhibición conduce a un aumento de las concentraciones endógenas en ayunas y posprandiales de las hormonas incretínicas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa).

Farmacodinámica

La administración de vildagliptina inhibe rápida y completamente la actividad de la DPP-4. En los pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, la vildagliptina inhibió la actividad de la DPP-4 durante 24 horas.

Como la vildagliptina eleva las concentraciones endógenas de las incretinas anteriormente citadas, las células β 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 β . El grado de mejora de la función de dichas células depende del grado inicial de disfunción; en los normoglucémicos (personas que no padecen diabetes), la vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.

Como la vildagliptina eleva las concentraciones endógenas de GLP-1, las células α se vuelven más sensibles a la glucosa, lo que da lugar a una secreción de glucagón más adecuada a la concentración de glucosa. La disminución de la secreción inadecuada de glucagón durante las comidas atenúa a su vez la resistencia a la 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 posprandial de glucosa hepática y reduce la glucemia.

Con la 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 lipemia posprandial que no se asocia con la mejora de la función de los islotes inducida por el efecto de la vildagliptina en las incretinas.

Farmacocinética

Absorción

Galvus 50 mg, comprimidos:

Tras la administración oral en ayunas, la vildagliptina se absorbe rápidamente y alcanza su concentración plasmática máxima en 1,75 horas. La administración con alimentos disminuye un poco la velocidad de absorción de la vildagliptina, lo que se refleja en una reducción del 19% en las concentraciones plasmáticas máximas y una prolongación hasta 2,5 horas del tiempo necesario para alcanzarlas. El grado de absorción no varía y los alimentos no modifican la exposición total (AUC).

Distribución

La vildagliptina apenas se fija a proteínas plasmáticas (9,3%), y se distribuye equitativamente entre el plasma y los eritrocitos. El volumen medio de distribución de la vildagliptina en el

estado de equilibrio (V_{eq}) tras la administración intravenosa es de 71 litros, lo que indica una distribución extravascular.

Biotransformación y metabolismo

El metabolismo es la vía de eliminación principal de la vildagliptina en el ser humano y da cuenta del 69% de la dosis. El principal metabolito (LAY151) carece de actividad farmacológica, es producto de la hidrólisis del grupo ciano y representa el 57% de la dosis; el siguiente metabolito en orden de importancia es el producto de la hidrólisis del grupo amida, que representa el 4% de la dosis. Un estudio *in vivo* realizado en ratas con deficiencia de DPP-4 mostró que la DPP-4 contribuye parcialmente a la hidrólisis de la vildagliptina. Las enzimas del citocromo P450 no metabolizan la vildagliptina en grado cuantificable. Los estudios *in vitro* indican que la vildagliptina no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450.

Eliminación

Tras la administración oral de [14 C]-vildagliptina, cerca del 85% de la dosis se excreta en la orina y el 15% de la dosis se recupera en las heces. La excreción renal de la vildagliptina inalterada representa el 23% de la dosis después de la administración oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, la depuración plasmática total y la depuración renal de la vildagliptina son de 41 y 13 litros/hora, respectivamente. La vida media de eliminación tras la administración intravenosa es de unas 2 horas en promedio. La vida media de eliminación tras la administración oral de comprimidos de Galvus es de alrededor de 3 horas y es dosoindpendiente.

Linealidad o alinealidad

Galvus (en comprimidos) se absorbe con rapidez y su biodisponibilidad oral absoluta es del 85%. Las concentraciones plasmáticas máximas de la vildagliptina y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéuticas tras la administración de comprimidos de Galvus.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En sujetos sanos de edad avanzada (mayores de 70 años), la exposición total a la vildagliptina (100 mg) fue un 32% mayor, y se observó un aumento del 18% de la concentración plasmática máxima en comparación con sujetos sanos más jóvenes (de 18 a 40 años). No se considera que estas variaciones tengan importancia clínica. En los grupos etarios estudiados, la edad no alteró la inhibición de la DPP-4 por parte de la vildagliptina.

Sexo biológico

No se observaron diferencias en la farmacocinética de la vildagliptina entre varones y mujeres de diversas edades e índices de masa corporal (IMC). El sexo biológico no afecta la inhibición de la DPP-4 por parte de la vildagliptina.

Obesidad

El índice de masa corporal (IMC) no influye en los parámetros farmacocinéticos de la vildagliptina. Tampoco afecta la inhibición de la DPP-4 por parte de la vildagliptina.

Grupo étnico

No hay indicios de que el grupo étnico afecte la farmacocinética de la vildagliptina.

Disfunción renal

El AUC de la vildagliptina aumentó en promedio 1,4, 1,7 y 2 veces en pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa, respectivamente, con respecto a voluntarios sanos. El AUC del metabolito LAY151 aumentó 1,6, 3,2 y 7,3 veces, mientras que el del metabolito BQS867 aumentó alrededor de 1,4, 2,7 y 7,3 veces, en pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa, respectivamente, con respecto a voluntarios sanos.

Los escasos datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal terminal indican que la exposición a la vildagliptina es similar a la que se alcanza en los pacientes con disfunción renal severa. Las concentraciones de LAY151 en pacientes con insuficiencia renal terminal fueron unas 2 a 3 veces mayores que las de los pacientes con disfunción renal severa. Puede ser necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado 4 Posología y administración).

La vildagliptina apenas se hemodializó (3% en una sesión de hemodiálisis de 3-4 horas que empezó 4 horas después de la administración).

Disfunción hepática

El efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de la vildagliptina se evaluó en sujetos con disfunción hepática leve, moderada y severa según la puntuación de Child-Pugh (que varió entre 6 para los casos leves y 12 para los casos severos) en comparación con individuos con función hepática normal. Tras la administración de una dosis única (100 mg), la exposición a la vildagliptina disminuyó un 20% en los individuos con disfunción hepática leve y un 8% en aquellos con disfunción hepática moderada, pero aumentó un 22% en los que padecían una disfunción severa. La variación máxima (aumento o disminución) de la exposición a la vildagliptina fue de aproximadamente un 30%, lo cual no se considera de importancia clínica. No se observó correlación entre el grado de disfunción hepática y las variaciones de la exposición a la vildagliptina.

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

12. Estudios clínicos

Galvus 50 mg, comprimidos

Más de 15 000 pacientes con diabetes de tipo 2 participaron en ensayos clínicos con doble enmascaramiento, comparativos con placebo o con fármacos de referencia, en los que la duración del tratamiento llegó a superar los 2 años. En dichos estudios, la vildagliptina se administró a más de 9000 pacientes en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día. Más de 5000 varones y de 4000 mujeres recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día o 100 mg de vildagliptina al día. Más de 1900 pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día o con 100 mg de vildagliptina al día eran mayores de 65 años. En estos ensayos, la vildagliptina se administró en monoterapia a pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados anteriormente con antidiabéticos, o en combinación con otros fármacos a pacientes que no habían conseguido un control adecuado con otros antidiabéticos.

En general, la vildagliptina mejoró el control glucémico cuando se administró en monoterapia, en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con una tiazolidinodiona o con insulina, o en triterapia con metformina y una sulfonilurea, a juzgar por las reducciones clínicamente importantes de la HbA_{1c} que se observaron entre el inicio y el final del estudio (véase la [Tabla 12-1](#)).

En los ensayos clínicos, la magnitud de las reducciones de la HbA_{1c} conseguidas con la vildagliptina fue mayor en los pacientes que presentaban cifras iniciales de HbA_{1c} más elevadas.

En un ensayo de 52 semanas (LAF2309), la vildagliptina (100 mg al día) redujo las concentraciones iniciales de HbA_{1c} en -1% frente a la reducción de -1,4% observada con la metformina (dosis ajustada a 2 g al día). En los pacientes tratados con vildagliptina, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales fue significativamente menor que en los que recibieron metformina.

En un ensayo de 24 semanas (LAF2327) se comparó la vildagliptina (100 mg al día) con la rosiglitazona (8 mg una vez al día). En pacientes con concentraciones iniciales medias de HbA_{1c} del 8,7%, se consiguieron reducciones medias de -1,1% con la vildagliptina y de -1,3% con la rosiglitazona. Los pacientes tratados con rosiglitazona subieron de peso en promedio (+1,6 kg), mientras que los que recibieron vildagliptina no aumentaron de peso (-0,3 kg). La incidencia de edema periférico fue menor en el grupo de la vildagliptina que en el de la rosiglitazona (2,1% frente al 4,1%, respectivamente).

En un ensayo de 24 semanas (LAF2354) se comparó la vildagliptina (50 mg dos veces al día) con la pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes que no habían conseguido un control adecuado con la metformina. Con respecto a una concentración media inicial de HbA_{1c} del 8,4%, se consiguió una reducción de -0,9% al añadir vildagliptina a la metformina y de -1,0% al añadir pioglitazona a la metformina. En los pacientes cuya concentración inicial de HbA_{1c} era de >9,0%, la reducción fue mayor (-1,5%) en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibieron la combinación de pioglitazona y metformina presentaron un aumento de peso de 1,9 kg, mientras que los que recibieron la combinación de vildagliptina y metformina presentaron un aumento de peso de 0,3 kg. En la prolongación de 28 semanas del estudio se

observó una reducción similar de la concentración de HbA_{1c} entre los grupos de tratamiento, y se acentuó la diferencia entre las variaciones de peso.

En un ensayo de tratamiento prolongado durante más de 2 años de duración (LAF2308) se comparó la vildagliptina (100 mg al día) con la glimepirida (hasta 6 mg al día) en pacientes tratados con metformina. Al cabo de 1 año, la reducción media de la concentración de HbA_{1c} fue de -0,4% al añadir vildagliptina a la metformina y de -0,5% al añadir glimepirida a la metformina. La variación del peso fue de -0,2 kg con la vildagliptina y de +1,6 kg con la glimepirida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de la vildagliptina (1,7%) fue significativamente menor que en el de la glimepirida (16,2%). Al final del estudio (2 años), las concentraciones de HbA_{1c} fueron similares a los valores iniciales en los dos grupos de tratamiento, pero se mantuvieron las variaciones de peso y las diferencias en las hipoglucemias.

En un ensayo de 2 años (LAF2310) se comparó la vildagliptina (50 mg dos veces al día) con la gliclazida (hasta 320 mg al día). Después de 2 años, la reducción media de la concentración de HbA_{1c} fue de -0,5% con la vildagliptina y de -0,6% con la gliclazida. Con la vildagliptina, los pacientes aumentaron menos de peso (0,75 kg) y tuvieron menos episodios hipoglucémicos (0,7%) que con la gliclazida (1,6 kg y 1,7%, respectivamente).

En un ensayo de 52 semanas (LAF237A2338) se comparó la vildagliptina (50 mg dos veces al día) con la gliclazida (hasta 320 mg al día) en pacientes que no habían conseguido un control adecuado con la metformina. Al cabo de 1 año, la reducción media de la concentración de HbA_{1c} fue de -0,81% al agregar vildagliptina a la metformina (concentración inicial media de HbA_{1c}: 8,4%) y de -0,85% al agregar gliclazida a la metformina (concentración inicial media de HbA_{1c}: 8,5%), lo que en términos estadísticos representa una ausencia de inferioridad. La variación de peso fue de +0,1 kg con la vildagliptina y de +1,4 kg con la gliclazida. Se observaron eventos hipoglucémicos en el mismo número de pacientes de cada grupo de tratamiento, pero el número de pacientes con dos o más eventos hipoglucémicos fue mayor en el grupo de gliclazida y metformina (0,8%) que en el de vildagliptina y metformina (0,2%).

En un ensayo de 24 semanas (LMF237A2302) se evaluó la eficacia de la combinación a dosis fijas de vildagliptina y metformina (con un ajuste gradual de la dosis hasta 50 mg/500 mg dos veces al día o 50 mg/1000 mg dos veces al día) como tratamiento inicial de pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos. Se consiguió una reducción media de la concentración de HbA_{1c} significativamente mayor con la combinación de vildagliptina y metformina que con cualquiera de las monoterapias. La combinación de 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de metformina dos veces al día redujo la concentración de HbA_{1c} en -1,82%, mientras que la combinación de 50 mg de vildagliptina y 500 mg de metformina dos veces al día la redujo en -1,61%, con respecto a un valor inicial medio de 8,6%. La disminución de la concentración de HbA_{1c} fue mayor en los pacientes que tenían un valor inicial de $\geq 10,0\%$. Los pacientes bajaron de peso en todos los grupos, y la reducción media observada con las dos combinaciones de vildagliptina y metformina fue de -1,2 kg. La incidencia de hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (0% con las combinaciones de vildagliptina y metformina y 0,7% con cada una de las monoterapias).

En un ensayo con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de 24 semanas, la vildagliptina (50 mg una vez al día) redujo un -0,74% la concentración inicial media de HbA_{1c} (del 7,9%) en los pacientes con disfunción renal moderada y un -0,88% la concentración inicial

media de HbA_{1c} (del 7,7%) en los pacientes con disfunción renal severa. La vildagliptina indujo una reducción significativa de la concentración de HbA_{1c} en comparación con el placebo (las reducciones de los pacientes del grupo del placebo con disfunción renal moderada o severa fueron del -0,21% y del -0,32%, respectivamente, con respecto a unos valores iniciales similares en promedio).

Se efectuó un ensayo comparativo con placebo en 449 pacientes, aleatorizado, con doble enmascaramiento y de 24 semanas, para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de vildagliptina (50 mg dos veces al día) con una dosis estable de insulina basal o premezclada (en dosis diaria media de 41 U) con ($N = 276$) o sin ($N = 173$) la coadministración de metformina. En comparación con el placebo, la combinación con insulina redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c}: en la población general, la reducción media ajustada por el efecto del placebo fue del -0,72%, partiendo de una concentración inicial media de HbA_{1c} del 8,8%. En los subgrupos que recibieron insulina con o sin metformina, la reducción media de la concentración de HbA_{1c}, ajustada por el efecto del placebo, fue del -0,63% y -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue del 8,4% y del 7,2% en los grupos de la vildagliptina y del placebo, respectivamente. Se observó una variación de peso de +0,2 kg y -0,7 kg en los grupos de la vildagliptina y del placebo, respectivamente.

Se efectuó en 318 pacientes un ensayo comparativo con placebo, aleatorizado, con doble enmascaramiento y de 24 semanas, para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de vildagliptina (50 mg dos veces al día) con metformina (≥ 1500 mg al día) y glimepirida (≥ 4 mg al día). En comparación con el placebo, la triterapia con vildagliptina, metformina y glimepirida redujo de forma significativa la concentración de HbA_{1c}: la reducción media (ajustada por el efecto del placebo) de la concentración de HbA_{1c} con respecto a la concentración inicial media (8,8%), fue de -0,76%.

Tabla 12-1 Resultados principales de eficacia de la vildagliptina en los ensayos de monoterapia comparativos con placebo y en los ensayos de tratamiento complementario de combinación (población del análisis principal de la eficacia por intención de tratar)

Estudios de monoterapia comparativos con placebo	Concentración inicial media de HbA _{1c} (%)	Variación media de la concentración de HbA _{1c} (%) entre el inicio y la semana 24	Variación media de la concentración de HbA _{1c} (%), corregida por el efecto del placebo, semana 24 (IC del 95%)
Estudio 2301: 50 mg de vildagliptina una vez al día ($N = 104$)	8,2	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2301: 50 mg de vildagliptina dos veces al día ($N = 90$)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Estudio 2384: 50 mg de vildagliptina una vez al día ($N = 84$)	8,3	-0,5	-0,5* (-0,9; -0,1)
Estudio 2384: 50 mg de vildagliptina dos veces al día ($N = 79$)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)

		* $p < 0,05$ en la comparación con el placebo	
Estudios del tratamiento complementario/en combinación			
Estudio 2303: 50 mg de vildagliptina una vez al día + metformina ($N = 143$)	8,4	-0,5	-0,7* (-1,0; -0,5)
Estudio 2303: 50 mg de vildagliptina dos veces al día + metformina ($N = 143$)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Estudio 2305: 50 mg de vildagliptina una vez al día + glimepirida ($N = 132$)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Estudio 2304: 50 mg de vildagliptina una vez al día + pioglitazona ($N = 124$)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,7; -0,2)
Estudio 2304: 50 mg de vildagliptina dos veces al día + pioglitazona ($N = 136$)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Estudio 2311: 50 mg de vildagliptina dos veces al día + insulina ($N = 125$)	8,5	-0,5	-0,3* (-0,5; -0,0)
Estudio 23135: 50 mg de vildagliptina dos veces al día + insulina	8,8	-0,8	-0,7* (-0,9; -0,5)
Estudio 23152: 50 mg de vildagliptina dos veces al día + metformina + glimepirida ($N = 152$)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
		* $p < 0,05$ en la comparación con el placebo + tratamiento básico	

Se realizó un estudio con doble enmascaramiento, aleatorizado y multicéntrico, de 52 semanas, en pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia cardíaca congestiva (clases I a III de la NYHA) a fin de evaluar el efecto de 50 mg de vildagliptina administrados dos veces al día ($N = 128$) sobre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en comparación con un placebo ($N = 126$). La vildagliptina no se asoció a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. Los eventos cardiovasculares validados fueron parejos en conjunto. Se observó un número algo mayor de eventos cardíacos en los pacientes con insuficiencia cardíaca de la clase III de la

NYHA tratados con vildagliptina que en los tratados con el placebo. No obstante, el desequilibrio del riesgo cardiovascular inicial en favor del grupo del placebo y la reducida cantidad de eventos impiden sacar conclusiones en firme. La vildagliptina redujo significativamente la concentración de HbA_{1c} en comparación con el placebo (diferencia del 0,6%) con respecto al valor medio inicial del 7,8%. La incidencia de hipoglucemia en la población total fue del 4,7% en el grupo de la vildagliptina y del 5,6% en el del placebo.

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, de 5 años (VERIFY) en pacientes con diabetes de tipo 2 recién diagnosticada. El objetivo era evaluar la durabilidad de un tratamiento temprano con la combinación de vildagliptina y metformina ($N = 998$) comparado con un tratamiento inicial de referencia con metformina en monoterapia seguido de la adición de vildagliptina (grupo del tratamiento secuencial; $N = 1003$). Al cabo de los 5 años del estudio, la instauración temprana del tratamiento combinado con 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina dio lugar a una reducción clínica y estadísticamente significativa del riesgo relativo para el «tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento inicial» ($HbA_{1c} \geq 7\%$) en comparación con la metformina en monoterapia en pacientes con diabetes de tipo 2 que no habían recibido tratamiento antidiabético. Hubo 429 (43,6%) fracasos del tratamiento inicial ($HbA_{1c} \geq 7\%$) en los pacientes del grupo de tratamiento con la combinación y 614 (62,1%) en los pacientes del grupo del tratamiento secuencial (cociente de riesgos instantáneos, CRI [IC del 95%]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$).

A lo largo de todo el estudio, la HbA_{1c} observada en el grupo de tratamiento con la combinación fue siempre menor que la del grupo del tratamiento secuencial. La estrategia del tratamiento temprano de combinación con vildagliptina y metformina en pacientes recién diagnosticados de diabetes de tipo 2 mejoró de forma significativa y persistente la durabilidad glucémica a largo plazo en comparación con el tratamiento secuencial. La incidencia de eventos adversos (EA) fue semejante en ambos grupos de tratamiento (83,5% en el de la combinación y 83,2% en el del tratamiento secuencial). El porcentaje de pacientes recién diagnosticados que presentaron eventos hipoglucémicos en algún momento del estudio fue pequeño en ambos grupos de tratamiento (1,1% en el grupo de la combinación temprana y 0,6% en el grupo del tratamiento secuencial). El porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones micro- o macrovasculares fue parecido en ambos grupos de tratamiento (30,5% en el grupo de la combinación temprana y 33,1% en el grupo del tratamiento secuencial). La seguridad y tolerabilidad global fue parecida con ambas estrategias terapéuticas y no se registraron problemas de seguridad inesperados.

Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de los eventos cardiovasculares validados de forma prospectiva e independiente que se registraron en 37 estudios clínicos de fase III y IV, correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados, con duraciones que llegaron a exceder los 2 años. El metanálisis incluyó a 9599 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día y dos veces al día e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de complicaciones cardiovasculares importantes (CCI: infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causa cardiovascular) validadas fue similar entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos de fármacos de referencia combinados con placebo (cociente de riesgos

de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%: 0,61; 1,11]), lo cual avala la seguridad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron complicaciones cardiovasculares importantes en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). El análisis de los diferentes tipos de complicaciones cardiovasculares importantes no reveló un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca (definida como insuficiencia cardíaca que requiriera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los pacientes tratados con vildagliptina (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), lo que resulta en un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC del 95%: 0,68; 1,70) que indica que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptina.

13. Datos sobre toxicidad preclínica

Carcinogenia y mutagenia

En un estudio de carcinogenia de 2 años realizado en ratas se administraron dosis orales de hasta 900 mg/kg (que equivalen a una exposición alrededor de 200 veces mayor que la exposición clínica obtenida con la dosis máxima recomendada). No se observó una mayor incidencia de tumores atribuible a la vildagliptina. En un estudio de carcinogenia de 2 años realizado en ratones se administraron dosis orales de hasta 1000 mg/kg (que equivalen a una exposición hasta 240 veces mayor que la exposición clínica obtenida con la dosis máxima recomendada). En las ratonas hubo una mayor incidencia de tumores mamarios cuando la exposición a la vildagliptina era alrededor de 150 veces la exposición clínica máxima prevista, pero no cuando la exposición era 60 veces mayor que la exposición clínica máxima. La incidencia de hemangiosarcoma aumentó en los ratones macho en los que se alcanzaron exposiciones a la vildagliptina entre 42 y 240 veces mayores que la exposición clínica máxima prevista, y en las hembras en las que se alcanzaron exposiciones 150 veces mayores que tal exposición clínica. No se observaron aumentos significativos de la incidencia de hemangiosarcomas en los machos en los que se alcanzaron exposiciones a la vildagliptina unas 16 veces mayores que la exposición clínica máxima, ni en las hembras en las que se alcanzaron exposiciones unas 60 veces mayores que tal exposición clínica.

La vildagliptina careció de poder mutágeno en diversos ensayos de mutagenia, como la prueba de Ames de retromutaciones bacterianas y el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. Los ensayos de micronúcleos de médula ósea realizados en ratas y ratones a los que se administró el fármaco por vía oral no revelaron poder clastógeno ni aneuploidógeno alguno con concentraciones de hasta 2000 mg/kg (que equivalen a una exposición alrededor de 400 veces mayor que la exposición clínica obtenida con la dosis máxima recomendada). El ensayo *in vivo* de microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón (ensayo «cometa») también fue negativo.

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

En un estudio de toxicidad de 13 semanas efectuado en macacos de Java (*Macaca fascicularis*) se observaron lesiones cutáneas con dosis de ≥ 5 mg/kg/d. Dichas lesiones se localizaban siempre en las partes acras (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/kg/d (que da lugar a una

exposición prácticamente equivalente a la exposición [AUC] clínica que se alcanza con la dosis de 100 mg), solo se observaron ampollas que revirtieron sin necesidad de interrumpir el tratamiento y que no se acompañaron de anomalías anatomopatológicas. Con dosis de ≥ 20 mg/kg/d (exposición casi el triple de la exposición [AUC] clínica que se alcanza con la dosis de 100 mg) se observó exfoliación, descamación, escaras y llagas en la cola que se correlacionaban con cambios anatomopatológicos. Con dosis de ≥ 80 mg/kg/d se observaron lesiones necróticas en la cola. Cabe destacar que la potencia farmacológica de la vildagliptina es significativamente mayor en los macacos que en los seres humanos. En los macacos tratados con 160 mg/kg/d, las lesiones cutáneas no desaparecieron durante el periodo de recuperación de cuatro semanas. No se han observado lesiones cutáneas en otras especies animales ni en los seres humanos tratados con vildagliptina.

14. Información farmacéutica

Incompatibilidades

No corresponde.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Proteger de la humedad.

La información puede diferir en algunos países.

Galvus debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante

Véase el estuche secundario

Prospecto internacional

Fecha de publicación de la información: Agosto de 2023

® = marca registrada

2023-PSB/GLC-1368-s