

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daltex 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Daltex 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Daltex 50 mg/850 mg contiene 50 mg de vildagliptina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina (correspondientes a 660 mg de metformina).

Cada comprimido recubierto con película de Daltex 50 mg/1000 mg contiene 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de hidrocloreuro de metformina (correspondientes a 780 mg de metformina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Daltex 50 mg/850 mg comprimido recubierto con película ovalado, amarillo, de bordes biselados, superficie lisa en ambas caras con dimensiones de aproximadamente 20,7 x 8,8 mm.

Daltex 50 mg/1000 mg comprimido recubierto con película ovalado, amarillo oscuro, de bordes biselados, superficie lisa en ambas caras con dimensiones de aproximadamente 21,3 x 10,1 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Daltex está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2:

- Daltex está indicado en el tratamiento de pacientes adultos que no pueden conseguir un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptina y metformina en comprimidos individuales.
- Daltex está indicado en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos controlados inadecuadamente con metformina y una sulfonilurea.
- Daltex está indicado en terapia de combinación triple con insulina como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control de la glucemia adecuado.

#### 4.2 Posología y forma de administración

## Posología

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

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Daltex 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 Daltex puede iniciarse con dos comprimidos diarios de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg, uno por la mañana y otro por la noche.

- Para pacientes controlados inadecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia:

La dosis inicial habitual de Daltex consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

- Para pacientes que cambian desde la administración conjunta de vildagliptina y metformina en comprimidos separados:

Daltex debe iniciarse a la dosis de vildagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

- Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia de combinación dual con metformina junto con una sulfonilurea:

La dosis de Daltex consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Daltex se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

- Para pacientes controlados inadecuadamente con la terapia de combinación dual compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina:

La dosis de Daltex consiste en 50 mg de vildagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

No se dispone de datos de seguridad y eficacia de vildagliptina y metformina como terapia oral de combinación triple con una tiazolidindiona.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq$ 65 años)*

Dado que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienden a presentar una función renal disminuida, cuando estos pacientes estén en tratamiento con Daltex debe monitorizarse regularmente su función renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Insuficiencia renal*

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

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

TFGe ml/min	Metformina	Vildagliptina
-------------	------------	---------------

60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	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 está contraindicada.	

#### *Insuficiencia hepática*

Daltex 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) (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Vía oral.

La administración de Daltex con o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a metformina (ver también sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) (ver sección 4.4)
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como:
  - deshidratación,
  - infección grave,
  - shock,
  - administración intravascular de medios de contraste yodados (ver sección 4.4).
- Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,
  - shock.
- Insuficiencia hepática (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8)
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Lactancia (ver sección 4.6)

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### General

Vildagliptina/metformina no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran insulina y no debe

administrarse en pacientes con diabetes tipo 1.

### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $<7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $>5$  mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

### *Administración de medios de contraste yodados*

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver secciones 4.2 y 4.5).

### Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG  $< 30$  ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3).

### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN), no deben ser tratados con Daltex (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.8).

### *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 Daltex para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con Daltex 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

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

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

#### Trastornos de la piel

En estudios toxicológicos no clínicos en monos se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en extremidades (ver sección 5.3). 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 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 necesario una dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

#### Cirugía

La metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

#### Vildagliptina

Vildagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos que se administran simultáneamente. Dado que vildagliptina no es un sustrato enzimático del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe o induce las enzimas del CYP 450, no es probable que interactúe con principios activos que sean sustratos, inhibidores o inductores de estas enzimas.

Los resultados de ensayos clínicos realizados con vildagliptina en combinación con los antidiabéticos orales pioglitazona, metformina y gliburida no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes en la población diana.

Los ensayos clínicos de interacción farmacológica realizados en voluntarios sanos con digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9) no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptina.

Se han realizado ensayos clínicos de interacciones farmacológicas con amlodipino, ramipril, valsartán y simvastatina en sujetos sanos. En estos ensayos no se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptina. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana.

#### Combinación con inhibidores de la ECA

Podría haber un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores de la ECA (ver sección 4.8).

Como ocurre con otros antidiabéticos orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptina puede verse reducido por determinados principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, productos para la tiroides y simpaticomiméticos.

#### Metformina

##### *Uso concomitante no recomendado*

##### *Alcohol*

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

##### *Medios de contraste yodados*

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver secciones 4.2 y 4.4).

##### *Fármacos catiónicos*

Los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p.ej. cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir con ésta por los sistemas de transporte tubular renal comunes y por lo tanto retrasar la eliminación de metformina, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Un ensayo en voluntarios sanos mostró que cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica de metformina (AUC) en un 50%. Por ello, cuando se administran simultáneamente medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (ver sección 4.4), se debe considerar la monitorización rigurosa del control de la glucemia, ajustes de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes.

##### *Combinaciones que requieren precauciones de empleo*

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Los glucocorticoides, los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, puede tener que ajustarse la dosis de vildagliptina/metformina 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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de vildagliptina/metformina en mujeres embarazadas. Para vildagliptina, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Para metformina, los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales realizados con vildagliptina y metformina no han mostrado evidencia de teratogenicidad pero mostraron efectos fetotóxicos a dosis maternotóxicas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Vildagliptina/metformina no debe utilizarse durante el embarazo.

### Lactancia

Estudios en animales muestran que metformina y vildagliptina se excretan en la leche. Se desconoce si vildagliptina se excreta en la leche materna pero metformina se excreta en cantidades bajas. Debido al riesgo potencial de hipoglucemia en el neonato relacionada con metformina y a la ausencia de datos en seres humanos con vildagliptina, Daltex no debe utilizarse durante la lactancia (ver sección 4.3).

### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de vildagliptina/metformina en la fertilidad humana (ver sección 5.3).

## **4.7 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 puedan experimentar mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

## **4.8 Reacciones adversas**

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con vildagliptina/metformina. Sin embargo, se ha demostrado la bioequivalencia de vildagliptina/metformina con la administración concomitante de vildagliptina y metformina (ver sección 5.2). Los datos aquí presentados se refieren a la administración concomitante de vildagliptina y metformina, al añadir vildagliptina a un tratamiento con metformina. No se dispone de ensayos en los que metformina se haya añadido a vildagliptina.

### Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y transitorias, no fue necesario interrumpir el tratamiento. No se encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria.

Con vildagliptina, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y la función hepática volvió a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. En ensayos clínicos controlados en monoterapia y combinación o *add-on* de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones  $\geq$  tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) de ALT o AST (a efectos de clasificación, presentes al menos en 2 determinaciones consecutivas o en la visita final durante el tratamiento) fue de 0,2%; 0,3% y 0,2% con 50 mg de vildagliptina una vez al día, 50 mg de vildagliptina dos veces al día y todos los comparadores, respectivamente. Estas elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no progresaron ni se asociaron a colestasis o ictericia.

Se han notificado casos raros de angioedema con vildagliptina con una incidencia similar a los controles.

Se notificó una mayor proporción de casos cuando vildagliptina se administró en combinación con un IECA. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve y se resolvieron durante el tratamiento con vildagliptina.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en ensayos doble ciego en monoterapia y terapias *add-on* se enumeran a continuación según la clasificación por órganos / sistemas y frecuencias absolutas. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 5 se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de metformina autorizada en la Unión Europea. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina en terapia *add-on* con metformina comparadas con placebo más metformina en ensayos doble ciego (n=280)**

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

Descripción de algunas reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados de la combinación de 100 mg diarios de vildagliptina más metformina, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos tratados con 100 mg diarios de vildagliptina más metformina o con placebo más metformina.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue frecuente en pacientes que recibieron vildagliptina en combinación con metformina (1%) y poco frecuente en pacientes que recibieron placebo + metformina (0,4%). No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptina.

En los ensayos clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal al añadir 100 mg diarios de vildagliptina a metformina (+0,2 kg y -1,0 kg para vildagliptina y placebo, respectivamente).

Los ensayos clínicos de más de 2 años de duración no indicaron ninguna señal de seguridad adicional o riesgo imprevisto cuando se añadió vildagliptina a metformina.

*Combinación con una sulfonilurea*

**Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n=157)**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipoglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareos, temblor
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Hiperhidrosis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Frecuentes	Astenia

Descripción de algunas reacciones adversas

No se produjeron interrupciones del tratamiento debido a las reacciones adversas notificadas en el grupo de tratamiento de vildagliptina + metformina + glimepirida en comparación al 0,6% del grupo de tratamiento placebo + metformina + glimepirida.

La incidencia de hipoglucemia fue frecuente en ambos grupos de tratamiento (5,1% para el grupo de vildagliptina + metformina + glimepirida en comparación con un 1,9% para el grupo de placebo + metformina + glimepirida). Un episodio hipoglucémico grave fue notificado en el grupo de vildagliptina.

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

#### *Combinación con insulina*

**Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina una vez al día en combinación con insulina (con o sin metformina) en estudios doble ciego (n=371)**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Disminución de la 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

#### Descripción de algunas reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados administrando vildagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con insulina, con o sin metformina concomitante, la incidencia global de interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de tratamiento de vildagliptina y no hubo ninguna interrupción en el grupo de placebo.

La incidencia de hipoglucemia fue similar en ambos grupos de tratamiento (14,0% en el grupo de vildagliptina con respecto al 16,4% del grupo de placebo). Dos pacientes notificaron episodios hipoglucémicos severos en el grupo de vildagliptina, y 6 pacientes en el grupo de placebo.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso medio corporal fue neutral (un cambio del +0,6 kg respecto al valor basal en el grupo de vildagliptina y ningún cambio en el peso en el grupo de placebo).

#### Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas

##### *Vildagliptina*

**Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina en monoterapia en ensayos doble ciego (n=1.855)**

**Infecciones e infestaciones**

Muy raras Infecciones del aparato respiratorio superior

Muy raras Nasofaringitis

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Poco frecuentes Hipoglucemia

**Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes Mareos

Poco frecuentes Cefalea

**Trastornos vasculares**

Poco frecuentes Edema periférico

**Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes Estreñimiento

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes Artralgia

Descripción de algunas reacciones adversas

La incidencia global de interrupciones del tratamiento en los ensayos de monoterapia controlados debidas a reacciones adversas no fue superior en los pacientes tratados con dosis de 100 mg de vildagliptina al día (0,3%) que en los tratados con placebo (0,6%) o comparadores activos (0,5%).

En los ensayos clínicos controlados comparativos de vildagliptina en monoterapia, la hipoglucemia fue poco frecuente, se notificó en un 0,4% (7 de 1.855) de los pacientes tratados con 100 mg de vildagliptina al día en comparación con un 0,2% (2 de 1.082) de los pacientes tratados con un comparador activo o placebo, sin que se notificaran episodios graves o severos.

En los ensayos clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal cuando 100 mg diarios de vildagliptina se administraron como monoterapia (-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***Tabla 5 Reacciones adversas de la metformina****Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy raras Disminución de la absorción de la vitamina B12 y acidosis láctica\*

**Nervous system disorders**

Frecuentes Sabor metálico

**Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito

**Trastornos hepato biliares**

Muy raras Anormalidades en las pruebas de la función hepática o hepatitis\*\*

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy raras Reacciones cutáneas como eritema, prurito y urticaria

*\*En pacientes tratados a largo plazo con metformina muy raramente se ha observado una disminución en la absorción de la vitamina B12 con disminución en los niveles séricos. Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta una anemia megaloblástica.*

*\*\*Se han notificado casos aislados de anormalidades en las pruebas de la función hepática o hepatitis que se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con metformina.*

Las reacciones adversas gastrointestinales se observan con mayor frecuencia al iniciar el tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlas, se recomienda administrar metformina en dos dosis diarias durante o después de las comidas. Un aumento gradual de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

## Experiencia post-comercialización

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

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</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 bulloso

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

## **4.9 Sobredosis**

No hay datos disponibles sobre la sobredosis de vildagliptina/metformina.

### *Vildagliptina*

La información sobre la sobredosis de vildagliptina es limitada.

### Síntomas

Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis a partir de un estudio de tolerabilidad con dosis crecientes de vildagliptina en voluntarios sanos durante 10 días. Con 400 mg se observaron tres casos de dolor muscular y casos individuales de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y un aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK), AST, proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina.

Otros tres sujetos experimentaron edema en los pies, con parestesia en dos casos. Tras interrumpir la administración del medicamento en estudio, todos los síntomas y los valores de laboratorio anormales se resolvieron sin necesidad de tratamiento.

### *Metformina*

Una sobredosis masiva de metformina (o si existe riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, lo que es una urgencia médica y debe tratarse en un hospital.

### Tratamiento

El método más eficaz para eliminar metformina es la hemodiálisis. Sin embargo, vildagliptina no puede eliminarse por hemodialisis, pero sí su principal metabolito de hidrólisis (LAY 151). Se recomienda un tratamiento de soporte.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD08

#### Mecanismo de acción

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

Vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores de los islotes pancreáticos, es un inhibidor potente y selectivo de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Metformina actúa principalmente disminuyendo la producción hepática endógena de glucosa.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Vildagliptina*

Vildagliptina actúa principalmente inhibiendo la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), un enzima responsable de la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico 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 post-prandial o en ayunas, consiguiendo una reducción de la glucemia.

El efecto de retraso sobre el vaciado gástrico, conocido cuando aumentan los niveles de GLP-1, no se observa con el tratamiento con vildagliptina.

##### *Metformina*

Metformina 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 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 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 tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados a medio o largo plazo: metformina 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 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 (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes-año) en comparación a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes-año),  $p=0,0023$  y en comparación a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes-año),  $p=0,0034$ ;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes-año,  $p=0,017$ ;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad global: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes-año en comparación a la dieta como único tratamiento 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes-año ( $p=0,011$ ), y en comparación a los grupos combinados de insulina y sulfonilurea, ambas en monoterapia 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes-año ( $p=0,021$ );
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes-año, dieta como único tratamiento 18 acontecimientos/1.000 pacientes-año ( $p=0,01$ ).

### Eficacia clínica y seguridad

La adición de vildagliptina al tratamiento de pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar del tratamiento con metformina en monoterapia dio lugar tras seis meses de tratamiento a reducciones medias adicionales de la HbA<sub>1c</sub> estadísticamente significativas en comparación con placebo (diferencias entre grupos de -0,7% a -1,1% para 50 mg y 100 mg de vildagliptina, respectivamente). La proporción de pacientes que lograron una disminución de la HbA<sub>1c</sub> de  $\geq 0,7\%$  respecto al valor basal fue más alta y estadísticamente significativa en ambos grupos con vildagliptina más metformina (46% y 60%, respectivamente) en comparación con el grupo con metformina más placebo (20%).

En un ensayo de 24 semanas, vildagliptina (50 mg dos veces al día) se comparó con pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes controlados inadecuadamente con metformina (dosis media diaria: 2020 mg). La reducción media de HbA<sub>1c</sub> desde un valor basal del 8,4% fue del -0,9% para vildagliptina añadida a metformina y del -1,0% para pioglitazona añadida a metformina. En pacientes que recibieron pioglitazona añadida a metformina se observó un aumento de peso medio de +1,9 kg en comparación con el +0,3 kg de aquellos que recibieron vildagliptina añadida a metformina.

En un ensayo clínico de 2 años de duración, vildagliptina (50 mg dos veces al día) se comparó con glimepirida (hasta 6 mg/día – dosis media al cabo de 2 años: 4,6 mg) en pacientes tratados con metformina (dosis media diaria: 1894 mg). Después de 1 año, la reducción media de HbA<sub>1c</sub> fue del -0,4% con vildagliptina añadida a metformina y del -0,5% con glimepirida añadida a metformina, desde un valor basal de HbA<sub>1c</sub> de 7,3%. El cambio en el peso corporal fue de -0,2 kg con vildagliptina versus +1,6 kg con glimepirida. La incidencia de hipoglicemia fue significativamente menor en el grupo de vildagliptina (1,7%) que en el grupo de glimepirida (16,2%). Al analizar las variables (a los 2 años), la HbA<sub>1c</sub> fue similar a los valores basales en ambos grupos de tratamiento y los cambios en el peso corporal y las diferencias hipoglicémicas se mantuvieron.

En un ensayo de 52 semanas, se comparó vildagliptina (50 mg dos veces al día) con gliclazida (dosis media diaria: 229,5 mg) en pacientes no controlados adecuadamente con metformina (dosis de metformina al inicio 1928 mg/día). Después de 1 año, las reducciones medias de HbA<sub>1c</sub> fueron de -0,81% con vildagliptina añadida a metformina (valor basal medio de HbA<sub>1c</sub> 8,4%) y -0,85% con gliclazida añadida a metformina (valor basal medio de HbA<sub>1c</sub> 8,5%); se consiguió no-inferioridad estadística (IC 95% -0.11 – 0.20). El cambio en el peso corporal con vildagliptina fue del +0,1 kg comparado con el aumento de peso del +1,4 kg con gliclazida.

En un ensayo de 24 semanas se evaluó la eficacia de la dosis de combinación fija de vildagliptina y metformina (dosis titulada gradualmente hasta 50 mg/500 mg dos veces al día ó 50 mg/1000 mg dos veces al día) como terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo. La administración de vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg dos veces al día redujo la HbA<sub>1c</sub> en -1,82%, vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg dos veces al día la redujo en -1,61%, metformina 1000 mg dos veces al día la redujo en -1,36% y vildagliptina 50 mg dos veces al día la redujo en -1,09% respecto a un valor basal medio de HbA<sub>1c</sub> de 8,6%. La reducción en HbA<sub>1c</sub> observada en pacientes con un valor basal  $\geq$  10,0% fue mayor.

Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, randomizado, de 24 semanas de duración en 318 pacientes para evaluar la eficacia y la seguridad de vildagliptina (50 mg dos veces al día) en combinación con metformina ( $\geq$ 1500 mg al día) y glimepirida ( $\geq$ 4 mg al día). Vildagliptina en combinación con metformina y glimepirida redujo significativamente la HbA<sub>1c</sub> en comparación con el placebo. La reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA<sub>1c</sub> de 8,8% fue de -0,76%.

Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, randomizado, de 24 semanas de duración en 449 pacientes para evaluar la eficacia y la seguridad de vildagliptina (50 mg dos veces al día) en combinación con una dosis estable de insulina basal o premezclada (dosis diaria media de 41 unidades), con la administración concomitante de metformina (N=276) o sin metformina concomitante (N=173). Vildagliptina en combinación con insulina redujo significativamente la HbA<sub>1c</sub> en comparación con el placebo. En la población general, la reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA<sub>1c</sub> de 8,8% fue de -0,72%. En los subgrupos tratados con insulina con o sin metformina concomitante la reducción media ajustada según placebo en la HbA<sub>1c</sub> fue de -0,63% y -0,84%, respectivamente. La incidencia de hipoglucemia en la población general fue de 8,4% y 7,2% en los grupos de vildagliptina y placebo, respectivamente. Los pacientes que recibieron vildagliptina no experimentaron aumento de peso (+0,2 kg) mientras que aquellos que recibieron placebo sufrieron una reducción de peso (-0,7 kg).

En otro estudio de 24 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 en un estado más avanzado controlados inadecuadamente con insulina (de acción corta y acción prolongada, dosis de insulina media de 80 UI/día), la reducción media de la HbA<sub>1c</sub> cuando se añadió vildagliptina (50 mg dos veces al día) a la insulina fue estadísticamente significativamente mayor que con placebo con insulina (0,5% frente a 0,2%). La incidencia de hipoglucemia fue más baja en el grupo de vildagliptina que en el grupo de placebo (22,9% frente a 29,6%).



### *Riesgo cardiovascular*

Se realizó un metanálisis de eventos cardiovasculares adjudicados prospectivamente e independientemente a partir de 37 ensayos clínicos fase III y fase IV en monoterapia y en terapia en combinación de más de 2 años de duración (exposición media de 50 semanas para vildagliptina y 49 semanas para los comparadores) y demostró que el tratamiento con vildagliptina no estaba asociado con un aumento del riesgo cardiovascular frente a los comparadores. La variable combinada de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) adjudicados, que incluyen infarto agudo de miocardio, ictus o muerte cardiovascular, fue similar para vildagliptina versus la combinación de comparadores activos y placebo [coeficiente riesgo Mantel-Haenszel (M-H RR) de 0,82 (IC de 95% 0,61-1,11)]. Se notificó un MACE en 83 pacientes de 9.599 (0,86%) tratados con vildagliptina y en 85 pacientes de 7.102 (1,20%) tratados con el comparador. La evaluación de cada componente MACE individual no mostró ningún aumento del riesgo (M-H RR similar). Se notificaron eventos de insuficiencia cardíaca (IC) confirmada definidos como IC de nueva aparición o que requiriesen hospitalización en 41 (0,43%) pacientes tratados con vildagliptina y en 32 (0,45%) pacientes tratados con comparador, M-H RR 1,08 (IC de 95% 0,68-1,70).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con vildagliptina en combinación con metformina en todos los grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Vildagliptina/metformina

#### Absorción

Se ha demostrado la bioequivalencia entre tres combinaciones a dosis fijas de vildagliptina/metformina (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg y 50 mg/1000 mg) y la coadministración de los comprimidos individuales de hidrocloreuro de metformina 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. La velocidad y magnitud de absorción de metformina a partir los comprimidos de vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg disminuyó al administrarlos con la comida como se refleja en la disminución de la  $C_{max}$  del 26%, AUC 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 vildagliptina/metformina.

### Vildagliptina

#### Absorción

Tras la administración de una dosis por vía oral en ayunas, vildagliptina se absorbe rápidamente y se observan concentraciones plasmáticas máximas a las 1,7 horas. La comida retrasa ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima a las 2,5 horas, pero no modifica la exposición global (AUC). La administración de vildagliptina con la comida da lugar a una disminución de la  $C_{max}$  (19%) en comparación con la administración en ayunas. 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.

### Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptina en humanos, afectando a un 69% de la dosis. El metabolito principal (LAY 151), farmacológicamente inactivo, se obtiene por hidrólisis del grupo ciano y representa un 57% de la dosis, seguido del producto de la hidrólisis amídica (4% de la dosis). La DPP-4 participa parcialmente en la hidrólisis de vildagliptina, según un estudio *in vivo* en ratas con deficiencia en DPP-4. Vildagliptina no se metaboliza por las enzimas del CYP 450 en grado cuantificable alguno. En consecuencia, no es previsible que el aclaramiento metabólico de vildagliptina se vea afectado por la administración concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores de las enzimas del CYP 450. Estudios *in vitro* han demostrado que vildagliptina no inhibe/induce las enzimas del CYP 450. Por ello, no es probable que vildagliptina afecte al aclaramiento metabólico de medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados por las isoenzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5.

### Eliminación

Tras la administración por vía oral de [ $^{14}$ 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 aclaramiento plasmático total y renal de vildagliptina es de 41 y 13 l/h, respectivamente. La semivida de eliminación tras la administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas. La semivida de eliminación tras la administración oral es de aproximadamente 3 horas.

### Linealidad / No linealidad

La  $C_{max}$  y el AUC de vildagliptina aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas.

### *Características de los pacientes*

**Género:** No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de vildagliptina entre mujeres y hombres sanos, dentro de un amplio rango de edades e índices de masa corporal (IMC). La inhibición de la DPP-4 por vildagliptina no está afectada por el género.

**Edad:** En individuos de edad avanzada ( $\geq 70$  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 o grave (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%; AUC 32-134%) y el aclaramiento 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

#### Absorción

Tras la administración oral de una dosis de metformina, la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza después de unas 2,5 h ( $t_{max}$ ). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de

metformina es aproximadamente del 50-60% en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal. Con las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24-48 h y generalmente son inferiores a 1 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron de 4 µg/ml, incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos retrasa ligeramente y disminuye la magnitud de la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, la concentración plasmática máxima fue un 40% menor, el AUC disminuyó un 25% y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se prolongó en 35 minutos. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

#### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se distribuye en los eritrocitos. El volumen de distribución medio ( $V_d$ ) oscila entre 63-276 litros.

#### Biotransformación

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

#### Eliminación

Metformina se elimina por excreción renal. El aclaramiento renal de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al aclaramiento de creatinina y, por lo tanto, se prolonga la semivida de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de metformina.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Se han realizado estudios en animales de hasta 13 semanas de duración con la combinación de los principios activos de vildagliptina/metformina. No se han identificado nuevas formas de toxicidad asociadas a la combinación. Los datos siguientes se han obtenido de estudios realizados con vildagliptina o metformina por separado.

#### Vildagliptina

Se observaron retrasos en la conducción intra-cardíaca del impulso eléctrico en perros; la dosis sin efecto fue de 15 mg/kg (7 veces la exposición en humanos en base a la  $C_{max}$ ).

En ratas y ratones se observó una acumulación de macrófagos alveolares espumosos en los pulmones. La dosis sin efecto en ratas fue de 25 mg/kg (5 veces la exposición en humanos en base al AUC) y en ratones de 750 mg/kg (142 veces la exposición en humanos).

En perros se observaron síntomas gastrointestinales, en particular heces blandas, heces mucoides, diarrea y a dosis altas, sangre en heces. No se estableció un nivel sin efecto.

Vildagliptina no demostró ser mutagénica en los ensayos convencionales *in vitro* e *in vivo* para genotoxicidad.

Estudios de fertilidad y de desarrollo embrionario inicial en ratas no mostraron evidencias de trastornos de la fertilidad, del desarrollo reproductivo o del desarrollo embrionario inicial debidos a vildagliptina. La toxicidad embriofetal se evaluó en ratas y conejos. En ratas se observó un aumento de la incidencia de costillas onduladas asociado a una reducción en los parámetros del peso corporal de la madre; la dosis sin efecto fue de 75 mg/kg (10 veces la exposición en humanos). En conejos, se detectaron disminuciones del peso fetal medio y cambios en el esqueleto indicativos de retrasos en el desarrollo solamente en casos de toxicidad materna grave; la dosis sin efecto fue de 50 mg/kg (9 veces la exposición en humanos). En ratas se realizó un estudio de desarrollo pre- y postnatal. Solamente se observaron hallazgos asociados a toxicidad maternal a dosis  $\geq 150$  mg/kg que incluyeron una disminución transitoria del peso corporal y una reducción de la actividad motora en la generación F1.

En ratas se realizó un estudio de carcinogénesis de dos años de duración con dosis orales de hasta 900 mg/kg (aproximadamente 200 veces la exposición en humanos con la dosis máxima recomendada). No se observaron aumentos en la incidencia de tumores atribuibles a vildagliptina. Otro estudio de carcinogénesis de dos años de duración se realizó en ratones con dosis orales de hasta 1000 mg/kg. Se observó un aumento de la incidencia de adenocarcinomas mamarios y de hemangiosarcomas con una dosis sin efectos de 500 mg/kg (59 veces la exposición en humanos) y 100 mg/kg (16 veces la exposición en humanos), respectivamente. El aumento en la incidencia de estos tumores en ratones se consideró que no representaba un riesgo importante en humanos dada la ausencia de genotoxicidad de vildagliptina y de su principal metabolito, la aparición de tumores en únicamente una especie, y el elevado grado de exposición sistémica al que se observaron los tumores.

En un estudio toxicológico de 13 semanas en monos cinomolgos, se observaron lesiones de la piel a dosis  $\geq 5$  mg/kg/día. Estas lesiones se localizaron de forma consistente en las extremidades (manos, pies, oídos y cola). A dosis de 5 mg/kg/día (aproximadamente equivalentes a la exposición según AUC en humanos a la dosis de 100 mg), solamente se observaron ampollas. Éstas revirtieron a pesar de la continuación del tratamiento y no se asociaron a anormalidades histopatológicas. Con dosis  $\geq 20$  mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición según AUC en humanos a la dosis de 100 mg) se observó descamación de la piel, costras y úlceras en la cola relacionadas con cambios histopatológicos. Con dosis  $\geq 80$  mg/kg/día se observaron lesiones necróticas en la cola. Las lesiones de la piel no revirtieron durante un periodo de recuperación de 4 semanas en monos tratados con dosis de 160 mg/kg/día.

### Metformina

Los datos de los estudios no clínicos con metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido:*

Celulosa microcristalina  
Copolovidona K 25  
Crosopolvidona (Tipo B)  
Hidroxipropilcelulosa  
Estearato de magnesio

#### *Cubierta pelicular:*

Hipromelosa (E 464)  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)

Macrogol / PEG 8000 (E1521)  
Talco (E553b)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de aluminio/aluminio (OPA/ hoja de aluminio/PVC)  
Disponible en envases con 10, 30, 60, 120, 180 ó 360 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Chipre

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Agosto 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

