

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vildagliptina Galenicum 50 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 119,59 mg de lactosa (anhidra).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, biconvexos, de color blanco a blanquecino, de aproximadamente 8,0 mm de diámetro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Vildagliptina está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos:

Como monoterapia

- en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio solamente y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

Como terapia dual por vía oral en combinación con:

- metformina, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia;
- una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia;
- una tiazolidindiona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona.

Como terapia en combinación triple con

- una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la terapia dual con estos medicamentos, no proporcionan un control de la glucemia adecuado.

Vildagliptina también está indicada para su uso en combinación con insulina (con o sin metformina) cuando la dieta y el ejercicio con una dosis estable de insulina no proporcionan un control de la glucemia adecuado.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología:

#### *Adultos*

Cuando se utiliza en monoterapia, en combinación con metformina, en combinación con una tiazolidindiona, en combinación con metformina y una sulfonilurea, o en combinación con insulina (con o sin metformina), la dosis diaria recomendada de vildagliptina es de 100 mg, dividida en 50 mg por la mañana y 50 mg por la noche.

Cuando se utiliza en combinación dual con una sulfonilurea, la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg una vez al día administrada por la mañana. Con este tratamiento de combinación, la administración de 100 mg de vildagliptina una vez al día no fue más efectiva que la administración de 50 mg de vildagliptina una vez al día.

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

No se recomiendan dosis superiores a 100 mg.

Si se omite una dosis de vildagliptina, el paciente deberá tomarla tan pronto se acuerde. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

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

### Información adicional en poblaciones especiales

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

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver también secciones 5.1 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min). En pacientes con insuficiencia renal grave o moderada, o con enfermedad renal terminal (ESRD), la dosis recomendada de vildagliptina es 50 mg una vez al día (ver también secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Vildagliptina no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pre-tratamiento de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver también secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

Vildagliptina no está recomendado para su uso en niños y adolescentes ( $< 18$  años). No se ha establecido la seguridad y eficacia de vildagliptina en niños y adolescentes ( $< 18$  años). No se dispone de datos (ver también sección 5.1).

### Forma de administración

Vía oral.

Vildagliptina puede administrarse con o sin comida (ver también sección 5.2).

## 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Generales

Vildagliptina Galenicum no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran insulina. Vildagliptina Galenicum no se debe administrar en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

#### Insuficiencia renal

La experiencia en pacientes con ESRD sometidos a hemodiálisis es limitada. Por ello Vildagliptina Galenicum se debe administrar con precaución en estos pacientes (ver también secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Vildagliptina Galenicum no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver también secciones 4.2 y 5.2).

#### Monitorización de las enzimas hepáticas

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 Vildagliptina Galenicum para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con Vildagliptina Galenicum se debe monitorizar 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 Vildagliptina Galenicum.

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

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

#### Insuficiencia cardiaca

Un ensayo clínico de vildagliptina en pacientes con clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) I-III demostró que el tratamiento con vildagliptina no estaba asociado con un cambio en la función ventricular izquierda ni con un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) preexistente versus placebo. La experiencia clínica en pacientes con clase funcional NYHA III tratados con vildagliptina es todavía limitada y los resultados no son concluyentes (ver sección 5.1).

No hay experiencia del uso de vildagliptina en ensayos clínicos en pacientes con clase funcional NYHA IV y, por ello, no se recomienda su uso en estos pacientes.

#### Trastornos de la piel

En estudios toxicológicos no clínicos en monos, se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en las extremidades (ver sección 5.3). Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones en la piel, se dispone de experiencia limitada en pacientes con complicaciones diabéticas en la piel.

Además, se han notificado casos postcomercialización de lesiones de la piel vesiculares 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 deben ser informados acerca de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda.

Si se sospecha un caso de pancreatitis, se debe 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

Se sabe que las sulfonilureas causan hipoglucemias. Los pacientes que reciben vildagliptina en combinación con una sulfonilurea, pueden tener riesgo de sufrir hipoglucemias. Por tanto, puede ser necesaria una dosis más baja de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

#### Excipientes

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

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

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

#### Combinación con pioglitazona, metformina y gliburida

Los resultados de ensayos clínicos realizados con estos antidiabéticos orales no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes.

#### Digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9)

Los resultados de ensayos clínicos realizados en voluntarios sanos no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana.

#### Combinación con amlodipino, ramipril, valsartán o simvastatina

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 de vildagliptina.

#### 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.

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

#### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de vildagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debido a la ausencia de datos en humanos, vildagliptina no se debe utilizar durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si vildagliptina se excreta en la leche materna de humanos. Los estudios en animales han demostrado la excreción de vildagliptina en la leche materna. Vildagliptina no se debe utilizar durante la lactancia.

### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de vildagliptina 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 experimenten mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas.

La capacidad de concentración y de reacción del paciente pueden verse afectadas como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o a consecuencia de la reducción de la capacidad visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones donde estas capacidades sean de especial importancia (por ej. conducir un automóvil o manejo de maquinaria).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad se han obtenido a partir de un total de 3.784 pacientes expuestos a vildagliptina, con dosis diarias de 50 mg (una vez al día) o 100 mg (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día), en ensayos clínicos controlados de al menos 12 semanas de duración. De estos pacientes, 2.264 recibieron vildagliptina en monoterapia y 1.520 pacientes recibieron vildagliptina en combinación con otro medicamento. 2.682 pacientes fueron tratados con 100 mg de vildagliptina al día (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día) y 1.102 pacientes fueron tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día.

La mayor parte de las reacciones adversas notificadas en estos ensayos fueron leves y transitorias, y no requirieron interrupción del tratamiento. No se encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria.

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron por lo general asintomáticos sin secuelas clínicas y la función hepática volvió a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. En ensayos clínicos controlados en monoterapia y terapia de 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 inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (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 combinación o *add-on* se enumeran a continuación para cada indicación según la clasificación por órganos/ sistemas y frecuencias absolutas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Combinación con metformina

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina 100 mg en combinación con 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	Temblores
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 + metformina, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos tratados con 100 mg diarios de vildagliptina + metformina o con placebo + metformina.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue frecuente en pacientes que recibieron 100 mg diarios de vildagliptina una vez al día 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 vildagliptina 50 mg en combinación con una sulfonilurea en ensayos doble ciego (N=170)**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy raras	Nasofaringitis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipoglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Temblores
Frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos
Frecuentes	Astenia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes	Estreñimiento

#### Descripción de algunas reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados de la combinación de 50 mg diarios de vildagliptina + una sulfonilurea, la incidencia global de interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas, fue del 0,6% en el grupo de tratamiento con 50 mg de vildagliptina + sulfonilurea, frente al 0% en el grupo con placebo + sulfonilurea.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia al añadir 50 mg diarios de vildagliptina a glimepirida fue del 1,2% frente al 0,6% para placebo + glimepirida. 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 50 mg diarios de vildagliptina a glimepirida (-0,1 kg y -0,4 kg para vildagliptina y placebo, respectivamente).

Combinación con una tiazolidindiona

**Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina 100 mg en combinación con una tiazolidindiona en ensayos doble ciego (N=158)**

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Aumento de peso
Poco frecuentes	Hipoglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Poco frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Astenia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Edema periférico

Descripción de algunas reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados de la combinación de 100 mg diarios de vildagliptina + una tiazolidindiona, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos de tratamiento con 100 mg diarios de vildagliptina + tiazolidindiona, ni con placebo + tiazolidindiona.

En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue poco frecuente en pacientes que recibieron vildagliptina + pioglitazona (0,6%), pero frecuente en pacientes que recibieron placebo + pioglitazona (1,9%). No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptina.

En el ensayo con pioglitazona como tratamiento adicional, los aumentos en valor absoluto del peso corporal con placebo y vildagliptina 100 mg diario fueron 1,4 y 2,7 kg, respectivamente.

La incidencia de edema periférico al añadir una dosis de 100 mg de vildagliptina al día a un tratamiento base con pioglitazona a la dosis máxima (45 mg una vez al día) fue del 7,0% en comparación con el 2,5% para el tratamiento base con pioglitazona en monoterapia.

Monoterapia

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

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy raras	Infecciones del tracto respiratorio superior
Muy raras	Nasofaringitis
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Poco Frecuentes	Hipoglucemia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Mareos
Poco frecuentes	Cefalea
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Edema periférico
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes	Estreñimiento
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes	Artralgia

Descripción de algunas reacciones adversas

Además, en los ensayos clínicos controlados de vildagliptina en monoterapia, la incidencia global de interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas no fue superior en los pacientes tratados con

vildagliptina con dosis de 100 mg al día (0,3%) que en los tratados con placebo (0,6%) o comparadores (0,5%) activos.

En los ensayos clínicos controlados comparativos de vildagliptina en monoterapia, la hipoglucemia fue poco frecuente, notificada 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.

En los ensayos clínicos, no se modificó el peso corporal respecto al valor basal por la monoterapia con 100 mg diarios de vildagliptina (-0,3 kg y -1,3 kg para vildagliptina y placebo, respectivamente).

Los ensayos clínicos de más de 2 años de duración no indicaron ninguna señal de seguridad adicional o riesgo imprevisto con vildagliptina en monoterapia.

#### Combinación con metformina y una sulfonilurea

**Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina 50 mg 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 la 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 6 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina 100 mg 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 graves 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 neutro (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).

#### Experiencia post-comercialización

**Tabla 7 Reacciones adversas notificadas durante la fase de post-comercialización**

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia no conocida	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes no conocida	Hepatitis (reversible tras la interrupción del uso del medicamento) Pruebas de la función hepática alteradas (reversible tras la interrupción del uso del medicamento)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes no conocida	Mialgia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida	Urticaria Lesiones de la piel vesiculares y exfoliativas, incluyendo penfingoide ampoloso

#### 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**

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), aspartato aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina. Otros tres sujetos experimentaron edema en los pies, con parestesia en dos casos. Tras interrumpir la administración del medicamento en estudio, todos los síntomas y los valores de laboratorio anormales se resolvieron sin necesidad de tratamiento.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis se recomienda un tratamiento de soporte. Vildagliptina no puede eliminarse por hemodiálisis. Sin embargo, el metabolito principal de hidrólisis (LAY 151) puede eliminarse por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), código ATC: A10BH02

Vildagliptina, un miembro del grupo de los potenciadores incretínicos (de los islotes pancreáticos), es un inhibidor potente y selectivo de la DPP-4.

#### Mecanismo de acción

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 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa).

#### Efectos farmacodinámicos

Mediante el aumento de los niveles endógenos de las hormonas incretinas, vildagliptina potencia la sensibilidad a la glucosa de las células beta, favoreciendo la secreción de insulina dependiente de glucosa. El tratamiento con dosis de vildagliptina de 50-100 mg al día en pacientes con diabetes tipo 2 mejoró de forma significativa los marcadores de la función de las células beta, incluyendo el HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment-  $\beta$ ), el cociente proinsulina/ insulina y las medidas de sensibilidad de las células beta en el test de tolerancia a la comida con muestreo múltiple. En individuos no diabéticos (glucemia normal), vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce los niveles de glucosa.

Mediante el aumento de los niveles de GLP-1, vildagliptina también potencia la sensibilidad de las células alfa a la glucosa, adecuando mejor la secreción de glucagón en función de la glucosa.

Al aumentar los niveles de la hormona incretina, y con ello potenciar el aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia, disminuye la liberación hepática de glucosa en la fase postprandial o en ayunas, consiguiendo una reducción de la glucemia.

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

#### Eficacia clínica y seguridad

Más de 15.000 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en ensayos clínicos controlados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo de hasta más de 2 años de duración. En estos ensayos, vildagliptina se administró a más de 9.000 pacientes a dosis diarias de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día. Más de 5.000 hombres y más de 4.000 mujeres recibieron 50 mg una vez al día o 100 mg diarios de vildagliptina. Más de 1.900 pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día o 100 mg al día, tenían una edad  $\geq$  65 años. En estos ensayos, vildagliptina se administró en monoterapia a pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo o como terapia de combinación a pacientes no controlados adecuadamente con otros medicamentos antidiabéticos.

En general, vildagliptina mejoró el control de la glucemia cuando se administró como monoterapia o en combinación con metformina, o con una sulfonilurea o con una tiazolidindiona, como indican las reducciones clínicamente relevantes de HbA<sub>1c</sub> desde el nivel basal hasta la valoración final del ensayo (ver tabla 8).

En los ensayos clínicos, la magnitud de las reducciones de la HbA<sub>1c</sub> con vildagliptina fue mayor en pacientes que tenían valores basales superiores de la HbA<sub>1c</sub>.

En un ensayo controlado, doble ciego, de 52 semanas, vildagliptina (50 mg dos veces al día) redujo el valor basal de la HbA<sub>1c</sub> en un -1% en comparación con un -1,6% para metformina (dosis titulada hasta 2 g/día), pero no se pudo demostrar significancia estadística para la no inferioridad. La incidencia de reacciones

adversas gastrointestinales notificadas por los pacientes tratados con vildagliptina fue significativamente menor que en los tratados con metformina.

En un ensayo controlado, doble ciego, de 24 semanas, vildagliptina (50 mg dos veces al día) se comparó con rosiglitazona (8 mg una vez al día). La reducción media de HbA<sub>1c</sub> desde un valor basal medio del 8,7% fue del -1,20% con vildagliptina y del -1,48% con rosiglitazona. Los pacientes que recibieron rosiglitazona experimentaron un aumento medio en su peso corporal (+1,6 kg), mientras que los que recibieron vildagliptina no experimentaron aumento de peso alguno (-0,3 kg). La incidencia de edema periférico fue menor en el grupo con vildagliptina que en el grupo con rosiglitazona (2,1% frente a 4,1% respectivamente).

En un ensayo de 2 años de duración, vildagliptina (50 mg dos veces al día) se comparó con gliclazida (hasta 320 mg/día). Después de dos años, la reducción media de HbA<sub>1c</sub> fue del -0,5% para vildagliptina y del -0,6% para gliclazida, desde un valor basal de HbA<sub>1c</sub> de 8,6%. No se consiguió la no inferioridad estadística. Vildagliptina se asoció con menos efectos hipoglucémicos (0,7%) que gliclazida (1,7%).

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: 2.020 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: 1.894 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 hipoglucemia 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 hipoglucémicas 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 1.928 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/1.000 mg dos veces al día) como terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo. La administración de vildagliptina/metformina 50 mg/1.000 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 1.000 mg dos veces al día la redujo en -1,36% y vildagliptina 50 mg dos veces al día la redujo en un -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.

Para evaluar el efecto del tratamiento de vildagliptina 50 mg una vez al día comparado con placebo en 515 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (N=294) o insuficiencia renal grave (N=221), se realizó un ensayo de 24 semanas, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. El 68,8% y el 80,5% de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, respectivamente, fueron tratados con insulina (dosis media diaria de 56 unidades y 51,6 unidades respectivamente) al inicio. En pacientes con insuficiencia renal moderada, vildagliptina redujo significativamente la HbA<sub>1c</sub> comparado

con el grupo de placebo (diferencia de -0,53%) desde un valor basal medio de 7,9%. En pacientes con insuficiencia renal grave, vildagliptina redujo significativamente la HbA<sub>1c</sub> comparado con el grupo de placebo (diferencia de -0,56%) desde un valor basal medio de 7,7%.

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 ( $\geq 1.500$  mg al día) y glicemipirida ( $\geq 4$  mg al día). Vildagliptina en combinación con metformina y glicemipirida 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 estadística y 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%).

Se realizó un ensayo clínico doble ciego, randomizado, multicéntrico, de 52 semanas de duración en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardiaca congestiva (clase funcional de la NYHA I-III) para evaluar el efecto de vildagliptina 50 mg dos veces al día (N=128) comparado con placebo (N=126) sobre la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Vildagliptina no se asoció con un cambio en la función ventricular izquierda ni con un empeoramiento de la ICC preexistente. Los episodios cardiovasculares adjudicados fueron en general equilibrados. Se produjeron más episodios cardiacos en pacientes tratados con vildagliptina con insuficiencia cardiaca clase III de la NYHA comparado con placebo. Sin embargo, existieron desequilibrios en el riesgo cardiovascular basal favoreciendo al placebo y el número de episodios fue bajo, hecho que impedía resultados concluyentes. Vildagliptina redujo significativamente la HbA<sub>1c</sub> comparado con placebo (diferencia de 0,6%) de un valor basal medio de 7,8% en la semana 16. En el subgrupo con clase III de la NYHA, la reducción de la HbA<sub>1c</sub> comparado con placebo, fue menor (diferencia de 0,3%), pero esta conclusión es limitada debido al bajo número de pacientes (n=44). La incidencia de hipoglucemia en la población general fue de 4,7% y 5,6% en los grupos de vildagliptina y placebo, respectivamente.

### Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de episodios cardiovasculares adjudicados prospectivamente e independientemente a partir de 37 ensayos clínicos fase III y 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 los principales eventos adversos cardiovasculares destacados (MACE) incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebral vascular o muerte cardiovascular, fue similar para vildagliptina versus la combinación de comparadores activos y placebo [coeficiente riesgo Mantel-Haenszel (M-H R.R. 0,82 (IC95% 0,61-1,11)). Se produjo un MACE en 83 de los 9.599 (0,86%) pacientes tratados con vildagliptina y en 85 de los 7.102

(1,20 %) pacientes tratados con comparador. La evaluación de cada componente individual MACE no mostro riesgo incrementado (MH RR similar). Los eventos confirmados de fallo cardiaco (FC) definidos como FC requiriendo hospitalización o nueva aparición de FC se reportaron en 41 (0,43 %) de los pacientes tratados con vildagliptina y 32 (0,45%) de los pacientes tratados en el cgrupo comparador con M-H RR 1,08 (IC 95 % 0,68-1,70).

**Tabla 8 Resultados fundamentales de eficacia con vildagliptina en ensayos de monoterapia controlados con placebo y en ensayos de terapia de combinación o *add-on* (eficacia primaria en población ITT)**

<b>Ensayos de monoterapia controlados con placebo</b>	<b>Valor basal medio de la HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>Cambio medio respecto al valor basal de HbA<sub>1c</sub> (%) en la semana 24</b>	<b>Cambio medio de HbA<sub>1c</sub> corregido respecto a placebo (%) en la semana 24 (IC 95%)</b>
Ensayo 2301: Vildagliptina 50 mg dos veces al día (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Ensayo 2384: Vildagliptina 50 mg dos veces al día (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* p< 0,05 frente a placebo			
<b>Ensayos de terapia de combinación o <i>add-on</i></b>			
Vildagliptina 50 mg dos veces al día + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Vildagliptina 50 mg al día + glimepirida (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Vildagliptina 50 mg dos veces al día + pioglitazona (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Vildagliptina 50 mg dos veces al día + metformina + glimepirida (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* * p< 0,05 frente a placebo + comparador activo			

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con vildagliptina en los diferentes 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**

### Absorción

Tras la administración de una dosis por vía oral en ayunas, vildagliptina se absorbe rápidamente y se observan concentraciones plasmáticas máximas a las 1,7 horas. La comida retrasa ligeramente el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima a las 2,5 horas, pero no modifica la exposición global determinada por el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC). La administración de vildagliptina con la comida da lugar a una disminución de la C<sub>max</sub> (19%). Sin embargo, la

magnitud del cambio no es clínicamente significativa, por ello vildagliptina puede administrarse con o sin comida. La biodisponibilidad absoluta es del 85%.

### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de vildagliptina es baja (9,3%) y vildagliptina se distribuye equitativamente entre el plasma y los eritrocitos. El volumen de distribución medio de vildagliptina en estado estacionario tras la administración intravenosa ( $V_{ss}$ ) es 71 litros, lo que sugiere una distribución extravascular.

### Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptina en humanos, afectando a un 69% de la dosis. El metabolito principal (LAY 151), farmacológicamente inactivo, se obtiene por hidrólisis del grupo ciano y representa un 57% de la dosis, seguido de los productos de la hidrólisis amídica y del glucurónido (BQS867) (4% de la dosis). Los datos *in vitro* en microsomas de riñón humanos sugieren que el riñón podría ser uno de los principales órganos que contribuyan a la hidrólisis de vildagliptina a su principal metabolito inactivo, LAY151. La DPP-4 participa parcialmente en la hidrólisis de vildagliptina, según un estudio *in vivo* en ratas con deficiencia en DPP-4. Vildagliptina no se metaboliza por las enzimas del CYP 450 en grado cuantificable alguno. En consecuencia, no es previsible que el 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 en grupos específicos de 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 avanzada

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

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de vildagliptina se estudió en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, clasificados según la escala de Child-Pugh (puntuación desde 6 para los casos leves hasta 12 para los casos graves), en comparación con individuos sanos. La exposición a vildagliptina tras una dosis única, disminuyó en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (20% y 8%, respectivamente), mientras que la exposición a vildagliptina en pacientes con insuficiencia grave aumentó en un 22%. La diferencia máxima (aumento o disminución) en la exposición a

vildagliptina es de ~30%, lo que no se considera de relevancia clínica. No hubo correlación alguna entre la gravedad de la insuficiencia hepática y los cambios en la exposición a vildagliptina.

#### Insuficiencia renal

Se realizó un ensayo a dosis múltiple, abierto para evaluar la farmacocinética de la dosis terapéutica más baja de vildagliptina (50 mg una vez al día) en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal crónica definidos por el aclaramiento de la creatinina (leve: de 50 hasta < 80 ml/min, moderada: de 30 hasta < 50 ml/min y grave: < 30 ml/min) comparado con el grupo control de sujetos sanos.

El AUC de vildagliptina aumentó de media 1,4; 1,7 y se duplicó en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, comparado con los sujetos sanos. El AUC de los metabolitos LAY151 y BQS867 aumentaron de media alrededor de 1,5; 3 y se multiplicaron por 7 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Datos limitados de pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD), indicaron que la exposición a vildagliptina es similar a la exposición en pacientes con insuficiencia renal grave. Las concentraciones de LAY151 fueron aproximadamente de 2 a 3 veces superiores que aquellas en pacientes con insuficiencia renal grave.

Vildagliptina fue eliminada por hemodiálisis en cierta medida (3% tras una sesión de 3-4 horas de hemodiálisis comenzando 4 horas tras la dosis).

#### Grupos étnicos

Datos limitados sugieren que la raza no tiene una influencia relevante en la farmacocinética de vildagliptina.

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

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 demostró ser no 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 materna 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 1.000 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. Estas revirtieron a pesar de la continuación del tratamiento y no se asociaron a anomalías 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Lactosa anhidra  
Estearil fumarato de sodio  
Celulosa microcristalina (E460)  
Croscarmelosa de sodio (E468)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Blíster de aluminio / aluminio.

Disponible en envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 o 336 comprimidos y en envases múltiples conteniendo 336 comprimidos (3 envases de 112).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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**

GALENICUM HEALTH, S.L.  
Avda. Diagonal 123, Planta 11<sup>a</sup>  
08005 Barcelona  
España



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

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

Marzo 2020

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

Enero 2020