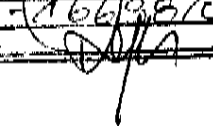


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS- NUEVOS
26 NOV 2012
N° Ref.: MT358833/12
N° Registro: F-16638/07
Firma Protocolar: 

Galvus®

COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

Vildagliptina: 1-[(3-hidroxiadamant-1-ilamino)-acetil]-piperidina-2(S)-carbonitrilo.

Un comprimido de Galvus contiene 50 mg de vildagliptina.

La lista completa de excipientes se detalla en el apartado EXCIPIENTES.

Galvus 50 mg: comprimidos de color entre blanco y amarillo claro, redondos (de 8 mm de diámetro), con la marca "NVR" grabada en una cara y "FB" en la otra.

INDICACIONES

Galvus está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes de tipo 2.

- en monoterapia
- en biterapia
 - ~~con metformina, cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con metformina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia;~~
 - ~~con una sulfonilurea (SU), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la SU no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia;~~
 - ~~con una tiazolidindiona (TZD), cuando la dieta, el ejercicio y la monoterapia con la TZD no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.~~
 - 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 tiazolidindiona.
 - con insulina, cuando la dieta, el ejercicio y una dosis estable de insulina no permitan conseguir un control adecuado de la glucemia

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento antidiabético debe adaptarse a las necesidades de cada individuo.

La dosis recomendada de Galvus es de 50 o 100 mg al día, tanto en monoterapia como en biterapia con metformina, o con una tiazolidindiona (TZD) o con insulina. La dosis de 50 mg debe administrarse una vez al día, por la mañana. La dosis de 100 mg debe administrarse repartida en dos tomas de 50 mg cada una, por la mañana y por la noche.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT358833/12

Reg. I.S.P. N° F-16638/07

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

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

Cuando se usa en combinación con una sulfonilurea, se debe usar la dosis más baja posible de la sulfonilurea, con el fin de reducir el riesgo de hipoglicemia.

~~Si es necesario un control glucémico más estricto, además de la dosis máxima recomendada diaria de vildagliptina, puede considerarse la adición de otros antidiabéticos como la metformina, una SI, una TZD o la insulina.~~

La seguridad y eficacia de vildagliptina como triple terapia oral en combinación con metformina y una tiazolidindiona no ha sido establecida

Pacientea con disfunción hepática o renal

Galvus no se recomienda en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que tienen valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de lo normal (LSN).

No es necesario ajustar la dosis de Galvus en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o grave o con nefropatía terminal, la dosis recomendada de vildagliptina (Galvus) es de 50 mg una vez al día. (véase asimismo el apartado FARMACOCINÉTICA - POBLACIONES ESPECIALES).

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 o 75 años de edad) tratados con Galvus, no se observaron diferencias de eficacia, tolerabilidad o seguridad general con respecto a los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (véase asimismo el apartado FARMACOCINÉTICA - POBLACIONES ESPECIALES).

Pacientes pediátricos

No se han estudiado los efectos de Galvus en los pacientes menores de 18 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes pediátricos (véase también el apartado FARMACOCINÉTICA - POBLACIONES ESPECIALES).

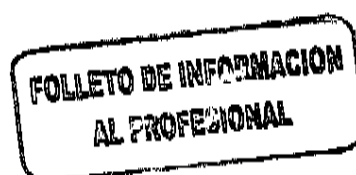
CONTRAINDICACIONES

Galvus está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado EXCIPIENTES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

Disfunción hepática

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

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida la hepatitis). Estos casos han sido generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus. No se recomienda Galvus en pacientes con valores de ALT o AST previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus y consultar inmediatamente al médico. No se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina tras la retirada de Galvus y la normalización de la función hepática.

Otras

Los comprimidos de Galvus contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, alactasia lapona o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

INTERACCIONES

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P450 (CYP) y no inhibe ni induce las formas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas formas.

Además, la vildagliptina no afecta la depuración de la medicación metabolizada por las formas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y la CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Los resultados de dichos estudios no han revelado interacciones de importancia clínica entre la vildagliptina y otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, metformina), el amlodipino, la digoxina, el ramipril, la simvastatina, el valsartán o la warfarina.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los estudios de fecundidad realizados en ratas con dosis de vildagliptina hasta 200 veces mayores que la dosis humana recomendada no han revelado un menoscabo de la fecundidad o del desarrollo embrionario inicial. La vildagliptina no fue teratógena en la rata ni en el conejo. No obstante, como no se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas, la vildagliptina no debe usarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen el riesgo para el feto.

No siempre los estudios en animales permiten predecir la respuesta humana al medicamento. Dado que los conocimientos actuales indican que una glucemia anormal durante el embarazo se asocia con una mayor incidencia de anomalías congénitas y con un incremento de la morbimortalidad neonatal, la mayoría de los expertos recomiendan la administración de insulina en monoterapia durante el embarazo de manera que la glucemia se mantenga lo más cerca posible de los valores normales.

Lactancia

No se sabe si la vildagliptina pasa a la leche humana. Galvus no debe administrarse a madres lactantes.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, los pacientes que sientan mareos deben abstenerse de conducir vehículos o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos de seguridad provienen de 3784 pacientes que participaron en ensayos clínicos comparativos de al menos 12 semanas de duración y que recibieron vildagliptina en dosis de 50 mg una vez al día o 100 mg al día (repartidos o no en dos tomas de 50 mg). De estos pacientes, 2264 recibieron vildagliptina en monoterapia y 1520, una asociación de vildagliptina y otro fármaco; La dosis de vildagliptina de 100 mg al día se administró a 2682 pacientes (50 mg dos veces al día a 2027 pacientes y 100 mg una vez al día a 655 pacientes) y la dosis de 50 mg una vez al día a 1102 pacientes.

La mayoría de las reacciones adversas observadas en estos ensayos fueron de naturaleza leve y transitoria y no requirieron la interrupción del tratamiento. No se encontró ninguna asociación entre las reacciones adversas y la edad, el grupo étnico, la duración de la exposición o la dosis diaria.

Se han notificado casos esporádicos de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al asociar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidor de la ECA). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han notificado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida la hepatitis). Estos casos han sido generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

monoterapia o tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALT o AST por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciables en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del período de tratamiento) fue del 0,2%, 0,3% y 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día o de 50 mg dos veces al día y con cualquiera de los fármacos de comparación, respectivamente. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis o ictericia.

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas durante los estudios con doble enmascaramiento en los que Galvus se administró en monoterapia o como tratamiento aditivo, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema y frecuencia absoluta. La frecuencia se clasifica en las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($> 1/10\ 000$ a $\leq 1/1000$); muy rara ($\leq 1/10\ 000$). En cada categoría de frecuencia, las reacciones figuran en orden de gravedad decreciente.

Monoterapia

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

En los estudios monoterápicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia, en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptina, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron ya sea el fármaco de comparación o bien el placebo, sin que se registraran acontecimientos graves ni importantes.

La monoterapia con Galvus ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 1 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día ($n=409$) o dos veces al día ($n=1373$) como monoterapia en estudios con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Mareos
Infrecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuente	Estreñimiento
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Infrecuente	Edema periférico

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

Biterapia con metformina

En los ensayos clínicos realizados con la asociación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

vildagliptina una vez al día más metformina, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron una dosis diaria de 50 mg de vildagliptina asociada a la metformina (0,9%), en los pacientes tratados dos veces al día con 50 mg de vildagliptina asociada a la metformina (0,5%) y en los que recibieron el placebo con metformina (0,4%). No se comunicaron acontecimientos hipoglucémicos graves en los grupos tratados con vildagliptina.

La biterapia con Galvus y metformina ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 2 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día (n=233) o dos veces al día (n=183) asociado a la metformina en estudios con doble enmascaramiento

GALVUS EN BITERAPIA CON METFORMINA	
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Temblores, mareos, cefalea

Los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de toxicidad ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Biterapia con una sulfonilurea

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

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

La biterapia con Galvus (dosis recomendada de 50 mg) y glimepirida ejerce un efecto neutro sobre el peso de los pacientes.

Tabla 3 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día asociado a una sulfonilurea en estudios con doble enmascaramiento (n=170)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Temblores, cefalea, mareos.
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Frecuente	Astenia

Asociación con una tiazolidindiona (TZD)

En los ensayos clínicos realizados con la asociación de vildagliptina y una tiazolidindiona, el 0,7% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

de vildagliptina una vez al día más pioglitazona, frente a ninguno de los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más pioglitazona o bien el placebo más pioglitazona.

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

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

Al añadir vildagliptina a un tratamiento con la dosis máxima recomendada de pioglitazona (45 mg una vez al día), la incidencia de edema periférico fue del 8,2% con la dosis de 50 mg administrada una vez al día y del 7,0% con esta misma dosis administrada dos veces al día, frente al 2,5% con la pioglitazona sola. Al añadir vildagliptina a la pioglitazona como biterapia inicial en pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos, la incidencia de edema fue inferior a la que se registró con la pioglitazona sola (del 3,5% con 50 mg una vez al día y del 6,1% con 50 mg dos veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona).

Tabla 4 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus una vez al día (n=146) o dos veces al día (n=158) asociado a una tiazolidindiona en estudios con doble enmascaramiento

Pruebas complementarias	
Frecuente	Aumento de peso
Trastornos vasculares	
Frecuente	Edema periférico

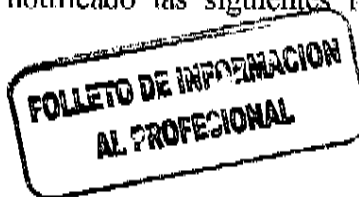
Asociación con la insulina

Tabla 5 Reacciones adversas descritas en pacientes que recibieron 50 mg de Galvus dos veces al día asociado a la metformina y una SU (n=144)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, flatulencia, enfermedad de reflujo gastroesofágico.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente	Disminución de la glucemia

Uso desde la comercialización

Desde la comercialización de este producto se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

- Casos esporádicos de hepatitis, que revertía al retirar el tratamiento (véase también el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- De frecuencia desconocida*: urticaria, pancreatitis, exfoliación localizada o ampollas.

*Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera "desconocida".

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

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

Tratamiento

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

FARMACODINAMIA

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

La administración de vildagliptina inhibe rápida y completamente la actividad de la DPP4. En los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, la vildagliptina inhibió la actividad de la DPP4 durante 24 horas. Tal inhibición condujo a un aumento de las concentraciones endógenas en ayunas y posprandiales de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido I similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa).

Como la vildagliptina eleva las concentraciones endógenas de estas incretinas, las células β se vuelven más sensibles a la glucosa, lo que mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa. La administración de dosis diarias de vildagliptina de 50 a 100 mg a pacientes con diabetes de tipo 2 mejoró considerablemente los marcadores de la función de las células β . El grado de mejora de la función de dichas células depende del grado inicial de disfunción; en los normoglucémicos (personas que no padecen diabetes), la vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce las concentraciones de glucosa.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

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

El aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia debido a la presencia de concentraciones elevadas de incretinas disminuye la producción en ayunas y posprandial de la glucosa hepática y reduce la glucemia.

Con la vildagliptina no se observa el efecto conocido de elevación de las concentraciones de GLP-1 que retrasa el vaciado gástrico. Por otra parte, se ha notado una reducción de la lipidemia posprandial que no se asocia con la mejora de la función de los islotes inducida por el efecto de la vildagliptina en las incretinas.

Experiencia clínica

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

En general, la vildagliptina mejoró el control glucémico cuando se administró en monoterapia o asociada a la metformina, a una sulfonilurea o a una tiazolidindiona, a juzgar por las reducciones clínicamente importantes de la HbA_{1c} que se observaron entre el inicio y el final del periodo de observación (véase la Tabla 6).

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

En un ensayo de 24 semanas de duración (LAF2354) se comparó la vildagliptina (50 mg dos veces al día) con la pioglitazona (30 mg una vez al día) en pacientes que no habían conseguido un control adecuado con la metformina. Con respecto a una HbA_{1c} media inicial del 8,4%, se consiguió una reducción del -0,9% al añadir vildagliptina a la metformina y del -1,0% al añadir pioglitazona a la metformina. En los pacientes con una HbA_{1c} inicial >9,0%, la reducción fue mayor (-1,5%) en ambos grupos de tratamiento. Se apreció un aumento de 1,9 kg de peso en los pacientes que recibieron la asociación de pioglitazona y metformina. Se apreció un aumento de 0,3 kg de peso en los pacientes que recibieron la asociación de vildagliptina y metformina. En la prolongación (del estudio) de 28 semanas de duración, se observó una reducción similar de la concentración de HbA_{1c} entre los grupos terapéuticos, pero se acentuó la diferencia entre las variaciones de peso.

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

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

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

En un ensayo de 24 semanas de duración (LMF237A2302) se evaluó la eficacia de la asociación de dosis fijas de vildagliptina y metformina (con un ajuste gradual de la dosis hasta 50 mg/500 mg dos veces al día o 50 mg/1000 mg dos veces al día) como tratamiento inicial de los pacientes que nunca habían recibido antidiabéticos. Se consiguió una reducción media de la concentración de HbA_{1c} significativamente mayor con la asociación de vildagliptina y metformina que con cualquiera de las monoterapias. La asociación de 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de metformina dos veces al día redujo la concentración de HbA_{1c} un -1,82%, mientras que la asociación de 50 mg de vildagliptina y 500 mg de metformina dos veces al día la redujo un -1,61%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

La disminución de la concentración de HbA_{1c} fue más importante en los pacientes que tenían un valor inicial $\geq 10,0\%$. Los pacientes bajaron de peso en todos los grupos, registrándose una reducción media de -1,2 kg con las dos asociaciones de vildagliptina y metformina. La incidencia de hipoglucemia fue similar en todos los grupos de tratamiento (0% con las asociaciones de vildagliptina y metformina y 0,7% con cada monoterapia).

En un ensayo con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, de 24 semanas de duración, la vildagliptina (50 mg una vez al día) redujo en un -0,74% la HbA_{1c} inicial media igual a 7,9% en los pacientes con disfunción renal moderada y en un -0,88% la HbA_{1c} inicial media igual a 7,7% en los pacientes con disfunción renal grave. La vildagliptina redujo significativamente la HbA_{1c} en comparación con el placebo (las reducciones de los pacientes del grupo del placebo con disfunción renal moderada o grave fueron de -0,21% o de -0,32%, respectivamente, con respecto a los valores iniciales medios).

Tabla 6 Principales resultados de eficacia de los estudios de monoterapia comparativos con placebo y de los estudios de adición (población de análisis principal de la eficacia por intención de tratar)

Estudios de monoterapia comparativos con placebo	HbA _{1c} inicial media (%)	Variación media de la HbA _{1c} (%) desde el inicio al cabo de 24 semanas	Variación media de la HbA _{1c} (%), corregida según el valor del placebo, al cabo de 24 semanas (IC del 95%)
Estudio 2301: Vildagliptina 50 mg una vez al día (n=104)	8,2	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Estudio 2301: Vildagliptina 50 mg dos veces al día (n=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Estudio 2384: Vildagliptina 50 mg una vez al día (n=84)	8,3	-0,5	-0,5* (-0,9, -0,1)
Estudio 2384: Vildagliptina 50 mg dos veces al día (n=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* p < 0,05 (en comparación con el placebo).	
Estudios de adición o de asociación			
Estudio 2303: Vildagliptina 50 mg una vez al día + metformina (n=143)	8,4	-0,5	-0,7* (-1,0, -0,5)
Estudio 2303: Vildagliptina 50 mg dos veces al día + metformina (n=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Estudio 2305: Vildagliptina 50mg una vez al día + glimepirida (n=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Estudio 2304: Vildagliptina 50 mg una vez al día + pioglitazona (n=124)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,7, -0,2)
Estudio 2304: Vildagliptina 50 mg dos veces al día + pioglitazona (n=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Estudio 2311: Vildagliptina 50 mg dos veces al día + insulina (n=125)	8,5	-0,5	-0,3* (-0,5, -0,0)
		* p < 0,05 (en comparación con el placebo).	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT358833/12

Reg. I.S.P. N° F-16638/07

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

	tratamiento básico).	
--	----------------------	--

FARMACOCINÉTICA

Linealidad

La vildagliptina se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad oral absoluta del 85%. Las concentraciones plasmáticas máximas de la vildagliptina y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) aumentan de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéuticas.

Absorción

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

Distribución

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

Metabolismo

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

Excreción y eliminación

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Poblaciones especiales

Sexo biológico

No se observaron diferencias en la farmacocinética de Galvus entre varones y mujeres de diversas edades e índices de masa corporal (IMC). La inhibición de DPP 4 con Galvus no depende del sexo biológico de la persona.

Obeidad

El índice de masa corporal no modifica los parámetros farmacocinéticos de Galvus ni la inhibición de la DPP-4 conseguida con Galvus.

Disfunción hepática

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

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

Disfunción renal

En los sujetos con disfunción renal leve, moderada o grave y en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis, la exposición sistémica a la vildagliptina es mayor ($C_{máx}$ del 8% al 66%; AUC del 32% al 134%) que en los sujetos con función renal normal. La exposición al metabolito inactivo (LAY151) crecía a medida que aumentaba la gravedad de la disfunción renal (AUC entre 1,6 y 6,7 veces mayor). Las variaciones de exposición a la vildagliptina no se correlacionaban con la gravedad de la disfunción renal, a diferencia de las variaciones de exposición al metabolito inactivo, que sí se correlacionaban. La disfunción renal no afecta la semivida de eliminación de la vildagliptina. No se requiere ningún ajuste posológico en los pacientes con disfunción renal leve. En los pacientes con disfunción renal moderada o grave o con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, la dosis recomendada de vildagliptina es de 50 mg al día (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Ancianos

En los sujetos sanos de edad avanzada (>70 años), la exposición total a Galvus (100 mg una vez al día) fue un 32% mayor, con un aumento del 18% de la concentración plasmática máxima frente a los sujetos sanos más jóvenes (de 18 a 40 años). Estas variaciones carecen de importancia clínica. En la gama de edades estudiadas, la edad no alteró la inhibición de la DPP-4 conseguida con Galvus.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupo étnico

No se tienen pruebas de que el grupo étnico de un individuo afecte a la farmacocinética de Galvus.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

En un estudio de carcinogénesis de dos años de duración realizado en ratas se administraron dosis orales de hasta 900 mg/kg (unas 200 veces mayores que la exposición humana obtenida con la dosis máxima recomendada). No se observó una mayor incidencia de tumores atribuible a la vildagliptina. En un estudio de carcinogénesis de dos años de duración realizado en ratones se administraron dosis orales de hasta 1000 mg/kg (240 veces mayores que la exposición humana obtenida con la dosis máxima recomendada). En las hembras, hubo una mayor incidencia de tumores mamarios cuando la exposición a la vildagliptina era 150 veces mayor que la exposición máxima prevista para el ser humano, pero no cuando dicha exposición era 60 veces mayor. La incidencia de hemangiosarcoma aumentó en los machos tratados con concentraciones entre 42 y 240 veces mayores que la exposición máxima a la vildagliptina prevista para el ser humano, y en las hembras tratadas con concentraciones 150 veces mayores que tal exposición. No se observaron aumentos significativos de la incidencia de hemangiosarcomas en los machos cuya exposición era aproximadamente 16 veces mayor que la exposición humana máxima a la vildagliptina, ni tampoco en las hembras cuando dicha exposición era unas 60 veces mayor que la exposición humana máxima.

La vildagliptina careció de poder mutágeno en diversos ensayos de mutagenia tales como la prueba de Ames de retromutaciones bacterianas y el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. Los ensayos de micronúcleos de médula ósea por vía oral en ratas y ratones no revelaron poder clastógeno ni aneuploidógeno alguno con concentraciones de hasta 2000 mg/kg (aproximadamente 400 veces mayor que la exposición humana máxima). Una microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón (*comet assay*) tras la administración de la misma dosis *in vivo* también dio resultados negativos.

En un estudio de toxicidad de 13 semanas de duración en macacos (*Macaca fascicularis*) se observaron lesiones cutáneas con dosis ≥ 5 mg/kg/día. Dichas lesiones se localizaban sistemáticamente en las extremidades (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/kg/día (prácticamente idéntica a la exposición humana [AUC] conseguida con la dosis de 100 mg), sólo se observaron ampollas, que fueron reversibles, pese al tratamiento continuo, y que no se acompañaron de anomalías anatomopatológicas. Con dosis ≥ 20 mg/kg/día (de casi el triple de la exposición humana [AUC] obtenida con la dosis de 100 mg) se observó exfoliación, descamación, escaras y llagas en la cola que se correlacionaban con cambios anatomopatológicos. Con dosis ≥ 80 mg/kg/día se observaron lesiones necróticas en la cola. Cabe destacar que la potencia farmacológica de la vildagliptina es significativamente mayor en los macacos que en los seres humanos. En los macacos tratados con 160 mg/kg/día, las lesiones cutáneas no desaparecieron durante el periodo de recuperación de cuatro semanas. No se han observado lesiones cutáneas en otras especies de animales ni en los seres humanos tratados con vildagliptina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GALVUS COMPRIMIDOS 50 mg

EXCIPIENTES

Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio.
Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Galvus no debe utilizarse después de la fecha de caducidad marcada en el envase («EXP»).

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: febrero de 2012.

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

