

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Galvus 50 mg comprimidos

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 47,82 mg de lactosa (anhidra).

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido.

Comprimido de color blanco a ligeramente amarillo, redondo (8 mm de diámetro), plano, de bordes biselados. Marcado con «NVR» en una cara y «FB» en la otra.

## **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 Galvus, el paciente deberá tomarla tan pronto se acuerde. Una dosis doble no deberá tomarse 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 sobre 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 en estadio terminal (ESRD), la dosis recomendada de Galvus es 50 mg una vez al día (ver también secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Galvus no debe utilizarse 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*

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

### Forma de administración

#### Vía oral

Galvus 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

Galvus no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieran insulina. Galvus no debe administrarse 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 Galvus debe administrarse con precaución en estos pacientes (ver también secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Galvus no debe utilizarse 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 Galvus para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con Galvus debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitorizados con una segunda evaluación de la función hepática para confirmar los hallazgos y se les debe realizar un seguimiento posterior con controles frecuentes de la función hepática hasta que los valores anormales vuelvan a la normalidad. En caso de que persistan aumentos de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de AST o ALT o aumentos mayores, se recomienda interrumpir el tratamiento con Galvus.

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

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

#### Insuficiencia cardiaca

Un estudio 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 extremidades (ver sección 5.3). Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones de la piel, se dispone de experiencia limitada en pacientes con complicaciones diabéticas de la piel. Además, se han notificado casos post-comercialización de lesiones de la piel bullosas y exfoliativas. Por ello, como cuidados de rutina del paciente diabético, se recomienda la monitorización de los trastornos de la piel, tales como ampollas o úlceras.

### Pancreatitis aguda

El uso de vildagliptina se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deberán ser informados acerca del síntoma característico de la pancreatitis aguda.

Si se sospecha un caso de pancreatitis, se deberá interrumpir el tratamiento con vildagliptina. Si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con vildagliptina no debe reiniciarse. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda.

### Hipoglucemia

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

### Excipientes

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp 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 otros medicamentos que se administran simultáneamente. Dado que vildagliptina no es un sustrato enzimático del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe o induce las enzimas del CYP 450, no es probable que interactúe con principios activos que sean sustratos, inhibidores o inductores de estas enzimas.

### 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, Galvus no debe utilizarse durante el embarazo.

### Lactancia

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

### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de Galvus 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.

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

Se han notificado casos raros de angioedema con vildagliptina con una incidencia similar a los controles. Se notificó una mayor proporción de casos cuando vildagliptina se administró en combinación con un 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 Galvus 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 Galvus 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	Temblor
Frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos
Poco frecuentes	Fatiga
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Náuseas

#### Descripción de algunas reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados de la combinación de 100 mg diarios de vildagliptina + 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 Galvus 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	Temblor
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 Galvus 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 ensayos con pioglitazona como tratamiento adicional, los aumentos en valor absoluto del peso corporal con placebo y Galvus 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 Galvus 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 o severos.

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 Galvus 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 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 Galvus 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 severos en el grupo de vildagliptina, y 6 pacientes en el grupo de placebo.

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

## 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>	
Frecuencia no conocida	Hepatitis (reversible tras la interrupción del uso del medicamento) Pruebas de función hepática alteradas (reversible tras la interrupción del uso del medicamento)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuencia no conocida	Mialgia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia no conocida	Urticaria Lesiones de la piel bullosas y exfoliativas

### 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 nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## **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 Galvus 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 insulínotropico 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 postprandrial 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, o 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.

Globalmente, 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 hipoglicémicos (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: 2020 mg). La reducción media de HbA<sub>1c</sub> desde un valor basal del 8,4% fue del -0,9% para vildagliptina añadida a metformina y del -1,0% para pioglitazona añadida a metformina. En pacientes que recibieron pioglitazona añadida a metformina se observó un aumento de peso medio de +1,9 kg en comparación con el +0,3 kg de aquellos que recibieron vildagliptina añadida a metformina.

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

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

En un ensayo de 24 semanas se evaluó la eficacia de la dosis de combinación fija de vildagliptina y metformina (dosis titulada gradualmente hasta 50 mg/500 mg dos veces al día ó 50 mg/1000 mg dos veces al día) como terapia inicial en pacientes sin tratamiento previo. La administración de vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg dos veces al día redujo la HbA<sub>1c</sub> en -1,82%, vildagliptina/metformina 50 mg/500 mg dos veces al día la redujo en -1,61%, metformina 1000 mg dos veces al día la redujo en -1,36% y vildagliptina 50 mg dos veces al día la redujo en 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 ( $\geq 1500$  mg al día) y glimepirida ( $\geq 4$  mg al día). Vildagliptina en combinación con metformina y glimepirida redujo significativamente la HbA<sub>1c</sub> en comparación con el placebo. La reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA<sub>1c</sub> de 8,8% fue de -0,76%.

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

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

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 cardíacos 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 25 ensayos clínicos fase III de más de 2 años de duración y demostró que el tratamiento con vildagliptina no estaba asociado con un aumento del riesgo cardiovascular frente a los comparadores. La variable combinada de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares (CCV) adjudicados [síndrome coronario agudo (SCA), ataque isquémico transitorio (con evidencia de infarto por imagen), accidente cerebral vascular o muerte CCV], fue similar para vildagliptina versus la combinación de comparadores activos y placebo [coeficiente riesgo Mantel-Haenszel de 0,84 (95% intervalo de confianza 0,63-1,12)]. En total, 99 pacientes de 8956 notificaron un episodio en el grupo de vildagliptina frente a los 91 pacientes de 6061 en el grupo comparador.

**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 Galvus 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<sub>ss</sub>) 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 [<sup>14</sup>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 no demostró ser mutagénica en los ensayos convencionales *in vitro* e *in vivo* para genotoxicidad.

Estudios de fertilidad y de desarrollo embrionario inicial en ratas no mostraron evidencias de trastornos de la fertilidad, del desarrollo reproductivo o del desarrollo embrionario inicial debidos a vildagliptina. La toxicidad embriofetal se evaluó en ratas y conejos. En ratas se observó un aumento de la incidencia de costillas onduladas asociado a una reducción en los parámetros del peso corporal de la madre; la dosis sin efecto fue de 75 mg/kg (10 veces la exposición en humanos). En conejos, se detectaron disminuciones del peso fetal medio y cambios en el esqueleto indicativos de retrasos en el desarrollo solamente en casos de toxicidad materna grave; la dosis sin efecto fue de 50 mg/kg (9 veces la exposición en humanos). En ratas se realizó un estudio de desarrollo pre- y postnatal. Solamente se observaron hallazgos asociados a toxicidad 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. Éstas revirtieron a pesar de la continuación del tratamiento y no se asociaron a anormalidades histopatológicas. Con dosis  $\geq 20$  mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición según AUC en humanos a la dosis de 100 mg) se observó descamación de la piel, costras y úlceras en la cola relacionadas con cambios histopatológicos. Con dosis  $\geq 80$  mg/kg/día se observaron lesiones necróticas en la cola. Las lesiones de la piel no revirtieron durante un periodo de recuperación de 4 semanas en monos tratados con dosis de 160 mg/kg/día.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa anhidra  
Celulosa microcristalina  
Glicolato sódico de almidón (tipo A)  
Estearato de magnesio

### **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**

Blisters aluminio/aluminio (PA/Al/PVC//Al)  
Disponible en envases con 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ó 336 comprimidos y envases múltiples con 336 (3 envases de 112) comprimidos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

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

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

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

Fecha de la primera autorización: 26 septiembre 2007

Fecha de la última renovación: 23 julio 2012

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

Se debe presentar un PGR actualizado cada tres años.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA PARA ENVASE UNITARIO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Galvus 50 mg comprimidos  
Vildagliptina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos  
14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
60 comprimidos  
90 comprimidos  
112 comprimidos  
180 comprimidos  
336 comprimidos

**5. FORMA Y VÍAS(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**



**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

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

EU/1/07/414/001	7 comprimidos
EU/1/07/414/002	14 comprimidos
EU/1/07/414/003	28 comprimidos
EU/1/07/414/004	30 comprimidos
EU/1/07/414/005	56 comprimidos
EU/1/07/414/006	60 comprimidos
EU/1/07/414/007	90 comprimidos
EU/1/07/414/008	112 comprimidos
EU/1/07/414/009	180 comprimidos
EU/1/07/414/010	336 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Galvus 50 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Galvus 50 mg comprimidos  
Vildagliptina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase múltiple: 336 (3 envases de 112) comprimidos.

**5. FORMA Y VÍAS(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

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

EU/1/07/414/018      336 comprimidos (3 envases de 112)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Galvus 50 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Galvus 50 mg comprimidos  
Vildagliptina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

112 comprimidos. Componente de un envase múltiple. No se vende de forma separada.

**5. FORMA Y VÍAS(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

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

EU/1/07/414/018      336 comprimidos (3 envases de 112)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Galvus 50 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Galvus 50 mg comprimidos  
Vildagliptina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**



## Prospecto: información para el usuario

### Galvus 50 mg comprimidos Vildagliptina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero especializado en diabetes.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Galvus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Galvus
3. Cómo tomar Galvus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Galvus
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Galvus y para qué se utiliza**

El principio activo de Galvus, vildagliptina, pertenece a un grupo de medicamentos llamados «antidiabéticos orales».

Galvus se utiliza para tratar pacientes adultos con diabetes tipo 2 cuando la diabetes no puede controlarse únicamente por la dieta y el ejercicio. Ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre. Su médico le recetará Galvus solo o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que ya esté tomando si estos no son lo suficientemente efectivos para controlar la diabetes.

La diabetes tipo 2 aparece si el organismo no produce suficiente insulina o si la insulina producida no funciona adecuadamente. También puede aparecer si el organismo produce demasiado glucagón.

La insulina es una sustancia que ayuda a reducir los niveles de azúcar en sangre, especialmente después de las comidas. El glucagón es una sustancia que promueve la producción de azúcar por el hígado y hace que aumenten los niveles de azúcar en sangre. Ambas sustancias se producen en el páncreas.

#### **Cómo actúa Galvus**

Galvus estimula el páncreas para que produzca más insulina y menos glucagón. Esto ayuda a controlar los niveles de azúcar en sangre. Este medicamento ha demostrado reducir el azúcar en sangre, hecho que ayudará a prevenir complicaciones de su diabetes. Aunque empiece a tomar este medicamento para su diabetes, es importante que continúe con la dieta y/o ejercicio que le hayan recomendado.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Galvus

### No tome Galvus:

- si es alérgico a vildagliptina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que pudiera ser alérgico a vildagliptina o cualquier otro componente de Galvus, no tome este medicamento y consulte a su médico.

### Advertencias y precauciones

#### Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero especializado en diabetes antes de empezar a tomar Galvus

- si padece diabetes tipo 1 (es decir, su organismo no produce insulina) o si padece una situación llamada cetoacidosis diabética.
- si está tomando un medicamento antidiabético conocido como una sulfonilurea (su médico podría querer reducir su dosis de sulfonilurea cuando la tome conjuntamente con Galvus para evitar un nivel bajo de glucosa en sangre [hipoglucemia]).
- si padece una enfermedad del riñón moderada o grave (necesitará tomar una dosis más baja de Galvus).
- si se está sometiendo a diálisis.
- si padece una enfermedad del hígado.
- si padece insuficiencia cardíaca.
- si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.

Si ha tomado anteriormente vildagliptina pero ha tenido que dejar de tomarla debido a la enfermedad del hígado, no debe tomar este medicamento.

Las lesiones de la piel son complicaciones frecuentes de la diabetes. Siga las recomendaciones de su médico o enfermero para el cuidado de la piel y de los pies, prestando especial atención a la aparición de ampollas o úlceras mientras esté tomando Galvus. Si esto ocurre, debe consultar lo antes posible a su médico.

Debe realizarse pruebas de la función del hígado antes de iniciar el tratamiento con Galvus, a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Esto se realiza para detectar lo antes posible cualquier signo que indique un aumento en las enzimas hepáticas (transaminasas).

### Niños y adolescentes

La administración de Galvus no está recomendada en niños y adolescentes menores de 18 años.

### Uso de Galvus con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Su médico puede cambiar su dosis de Galvus si está tomando otros medicamentos tales como:

- tiazidas u otros diuréticos (también llamados medicamentos para orinar)
- corticosteroides (generalmente utilizados para tratar inflamaciones)
- medicamentos para la tiroides
- ciertos medicamentos que afectan al sistema nervioso.

### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe usar Galvus durante el embarazo. Se desconoce si Galvus pasa a la leche materna. No debe tomar Galvus si está dando el pecho o planea darlo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si se siente mareado mientras toma Galvus, no conduzca o maneje herramientas o máquinas.

### **Galvus contiene lactosa**

Galvus contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Galvus**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Qué cantidad debe tomar y cuándo**

La dosis de Galvus que debe tomar cada persona varía dependiendo de su estado. Su médico le indicará exactamente el número de comprimidos de Galvus que debe tomar. La dosis diaria máxima es de 100 mg.

La dosis recomendada de Galvus es:

- 50 mg una vez al día por la mañana, si está tomando Galvus junto con otro medicamento conocido como una sulfonilurea.
- 100 mg al día en dos tomas de 50 mg por la mañana y noche si está tomando Galvus solo, con otro medicamento conocido como metformina o una glitazona, con una combinación de metformina y una sulfonilurea, o con insulina.
- 50 mg al día por la mañana si padece enfermedad del riñón moderada o grave o si se está sometiendo a diálisis.

### **Cómo tomar Galvus**

- Trague el comprimido entero con un poco de agua.

### **Duración del tratamiento con Galvus**

- Tome Galvus cada día mientras su médico se lo indique. Puede que tenga que seguir este tratamiento durante un largo periodo de tiempo.
- Su médico le realizará controles periódicos para comprobar que el tratamiento ejerce el efecto deseado.

### **Si toma más Galvus del que debe**

Si ha tomado demasiados comprimidos de Galvus, o si otra persona ha tomado su medicamento, **consulte a su médico inmediatamente**. Puede necesitar atención médica. Si ha de visitar a un médico o ir al hospital más próximo, lleve consigo el envase.

### **Si olvidó tomar Galvus**

Si se olvida de tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto se acuerde. Luego tome la siguiente dosis a su hora habitual. Si ya es casi la hora de la siguiente dosis, sáltese la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Galvus**

No deje de tomar Galvus a no ser que su médico se lo indique. Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Galvus, consulte a su médico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Algunos síntomas exigen atención médica inmediata**

Debe dejar de tomar Galvus y acudir a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Angioedema (raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): síntomas que incluyen cara, lengua o garganta hinchadas, dificultad al tragar, dificultad al respirar, aparición repentina de sarpullido o urticaria, que pueden ser indicativos de una reacción llamada “angioedema”.
- Enfermedad del hígado (hepatitis) (raros): síntomas que incluyen coloración amarillenta de la piel y ojos, náuseas, pérdida de apetito o coloración oscura de la orina, que pueden ser indicativos de una enfermedad del hígado (hepatitis).
- Inflamación del páncreas (pancreatitis) (frecuencia no conocida): síntomas que incluyen dolor intenso y persistente en el abdomen (área del estómago), que puede llegar hasta su espalda, así como náuseas y vómitos.

##### **Otros efectos adversos**

Algunos pacientes sufrieron los siguientes efectos adversos mientras tomaban Galvus y metformina:

- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): temblor, dolor de cabeza, mareos, náuseas, disminución de la glucosa en sangre
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): fatiga

Algunos pacientes sufrieron los siguientes efectos adversos mientras tomaban Galvus y una sulfonilurea:

- Frecuentes: temblor, dolor de cabeza, mareos, debilidad, disminución de la glucosa en sangre
- Poco frecuentes: estreñimiento
- Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): dolor de garganta, congestión nasal

Algunos pacientes sufrieron los siguientes efectos adversos mientras tomaban Galvus y una glitazona:

- Frecuentes: aumento de peso, manos, tobillos o pies hinchados (edema)
- Poco frecuentes: dolor de cabeza, debilidad, disminución de la glucosa en sangre

Algunos pacientes sufrieron los siguientes efectos adversos mientras tomaron Galvus solo:

- Frecuentes: mareos
- Poco frecuentes: dolor de cabeza, estreñimiento, manos, tobillos o pies hinchados (edema), dolor en las articulaciones, disminución de la glucosa en sangre
- Muy raros: dolor de garganta, congestión nasal, fiebre

Algunos pacientes han tenido los siguientes efectos adversos mientras tomaban Galvus, metformina y una sulfonilurea:

- Frecuentes: mareos, temblor, debilidad, niveles bajos de glucosa en sangre, excesiva sudoración

Algunos pacientes han tenido los siguientes efectos adversos mientras tomaban Galvus e insulina (con o sin metformina):

- Frecuentes: dolor de cabeza, escalofríos, náuseas (malestar), niveles bajos de glucosa en sangre, ardor de estómago
- Poco frecuentes: diarrea, flatulencia

Desde la comercialización de este producto, también han sido notificados los siguientes efectos adversos:

- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): erupción con picor, inflamación del páncreas, descamación localizada de la piel o ampollas, dolor muscular

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero especializado en diabetes, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Galvus**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y en el envase después de “EXP”/”CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- No utilice Galvus si observa que el envase está dañado o muestra signos de deterioro.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Galvus**

- El principio activo es vildagliptina.  
Cada comprimido contiene 50 mg de vildagliptina.
- Los demás componentes son lactosa anhidra, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón (tipo A) y estearato de magnesio.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Galvus 50 mg comprimidos son comprimidos redondos de color blanco a ligeramente amarillo, planos, con «NVR» en una cara y «FB» en la otra.

Galvus 50 mg comprimidos está disponible en envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ó 336 comprimidos y en envases múltiples formados por 3 envases, cada uno conteniendo 112 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**



## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para METFORMINA, VILDAGLIPTINA, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Durante el periodo de notificación, el uso concomitante de inhibidores de la ECA y vildagliptina, dio lugar a un aumento ligeramente superior en la incidencia de angioedema en el grupo de vildagliptina versus grupo de comparador. La incidencia de angioedema en pacientes que no están en tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y vildagliptina fue la misma en ambos grupos. La información relativa al aumento del riesgo de angioedema en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA y vildagliptina es conocida y ya está parcialmente reflejada en la información de producto (sección 4.8). En cumplimiento de la Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) esta información se debe reflejar también en la sección 4.5 de la Ficha Técnica.

Por lo tanto, a partir de los datos disponibles de vildagliptina y vildagliptina/metformina, el PRAC considera que los cambios en la información de producto están justificados.

### **Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para METFORMINA, VILDAGLIPTINA, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen dichos principios activos es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la Autorización de Comercialización.