

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GALVUS[®] **(Vildagliptina)** Comprimidos 50 mg

Galvus[®]

Antidiabéticos, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Galvus 50 mg: comprimidos de color entre blanco y amarillo claro, redondos, con caras planas y bordes biselados, no ranurados, con la marca «NVR» grabada en una cara y «FB» en la otra.

Sustancia activa

Vildagliptina

Un comprimido de Galvus contiene 50 mg de vildagliptina.

Principio activo

Vildagliptina

Excipientes

Lactosa anhidra, celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

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

- **En monoterapia.**
- **En biterapia:**
 - Con metformina en pacientes con un control insuficiente de la glicemia a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.
 - Una sulfonilurea, en pacientes con un control insuficiente de la glicemia 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 glicemia 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 de glicemia.

Galvus también está indicado como biterapia inicial con metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

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

La dosis recomendada de Galvus es de 50 mg una o dos veces al día. La dosis diaria máxima de Galvus es de 100 mg.

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

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

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.

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

Población destinataria general

Adultos mayores de 18 años

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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 la normalidad (LSN) (véase el apartado FARMACOCINÉTICA - Poblaciones especiales).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los pacientes 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 el apartado FARMACOCINÉTICA - Poblaciones especiales).

Modo de administración

Administración oral

Galvus puede tomarse con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOCINÉTICA - Absorción).

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

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

CONTRAINDICACIONES

Galvus está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN - 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.

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción hepática

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

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluida la hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la

función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Galvus y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con vildagliptina.

Insuficiencia cardíaca

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la vildagliptina (en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día y 100 mg una vez al día) se agruparon los datos de más de 11000 pacientes que participaron en 36 estudios de fase II y III (incluidos 3 estudios sin enmascaramiento) cuya duración varió de 12 a más de 104 semanas. En los estudios incluidos en este análisis agrupado se evaluó la vildagliptina en monoterapia, como tratamiento aditivo con otros antidiabéticos orales (metformina, TZD, SU e insulina) y como biterapia inicial con metformina o pioglitazona. Los pacientes que no recibieron la vildagliptina (todos los grupos de comparación) tomaron solamente un placebo o bien metformina, una TZD, una SU, acarbosa o insulina. Para calcular la frecuencia de reacciones adversas en cada indicación se utilizaron los datos toxicológicos de un subconjunto de estudios comparativos fundamentales con una duración de al menos 12 semanas. Los datos toxicológicos provienen de pacientes que recibieron una dosis diaria de vildagliptina de 50 mg (una vez al día) o 100 mg (50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día) en monoterapia o en combinación con otro medicamento.

La mayoría de las reacciones adversas observadas en estos ensayos fueron 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 ni la dosis diaria.

Se han notificado casos raros 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 combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluida la hepatitis). Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el 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 (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas 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 del MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Monoterapia

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debidos 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 un placebo (0,6%) o con fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos.

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

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

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

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

Biterapia con metformina

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

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

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

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

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

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

Biterapia con una sulfonilurea

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

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

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

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

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

Biterapia con una tiazolidindiona (TZD)

En los ensayos clínicos realizados con la combinación 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 de vildagliptina una vez al día más pioglitazona, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más pioglitazona o bien el placebo más pioglitazona.

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

En el estudio de 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 50 mg una vez al día, y de +1,3 kg con la dosis de Galvus 50 mg 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 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. No obstante, 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 de vildagliptina una vez al día y del 6,1% con 50 mg de vildagliptina dos veces al día, frente al 9,3% con 30 mg de pioglitazona en monoterapia).

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

Pruebas complementarias	
Frecuentes	Aumento de peso
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Edema periférico

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

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

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

Tabla 5 **Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus 50 mg dos veces al día en biterapia con insulina (con o sin metformina, *n* = 371)**

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Triterapia con metformina y una SU

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó una tasa de abandonos del 0,6% en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

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

Tabla 6 **Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron Galvus 50 mg dos veces al día en triterapia con metformina y una SU (n = 157)**

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

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

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Galvus e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. 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».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento (véase también el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

INTERACCIONES

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

Además, la vildagliptina no afecta a la depuración de los fármacos coadministrados metabolizados por las enzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y 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 los siguientes fármacos: otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, metformina), amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

La experiencia disponible con Galvus en mujeres embarazadas es insuficiente. La vildagliptina no fue teratogena en ratas ni en conejos. Galvus no debe emplearse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado para la madre justifique los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

Mujeres y varones con capacidad de procrear

No se han estudiado los efectos de Galvus en la fecundidad humana. 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 ni del desarrollo embrionario inicial.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Galvus se administró en dosis de 25, 50, 100, 200, 400 y 600 mg una vez al día a voluntarios sanos (siete a catorce individuos por grupo de tratamiento) durante un periodo de hasta 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-fosfoquinasa, acompañado de elevaciones de la aspartato-aminotransferasa (ASAT), 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.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

La vildagliptina pertenece a la clase de los potenciadores de los islotes pancreáticos y mejora el control de la glucemia mediante la inhibición potente y selectiva de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4). Tal inhibición conduce a un aumento de las concentraciones endógenas en ayunas y posprandiales de las hormonas incretínicas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínotropico dependiente de la glucosa).

Farmacodinamia

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

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

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

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

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

Farmacocinética

Absorción

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, lo que se refleja en una reducción del 19% en las concentraciones plasmáticas máximas y una prolongación hasta 2,5 horas del tiempo necesario para alcanzarlas. El grado de absorción no varía y los alimentos no modifican la exposición total (AUC).

Distribución

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

Biotransformación y metabolismo

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

Eliminación

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

Linealidad o no 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.

Poblaciones especiales

Sexo biológico

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

Obesidad

Los parámetros farmacocinéticos de Galvus no dependen del índice de masa corporal (IMC). El IMC no afecta a la inhibición de la DPP-4 conseguida con la vildagliptina.

Disfunción hepática

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

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

Disfunción renal

En promedio, el AUC de la vildagliptina aumentó respectivamente, 1,4, 1,7 y 2 veces en pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa con respecto a voluntarios sanos normales. El AUC del metabolito LAY151 aumentó 1,6, 3,2 y 7,3 veces, mientras que el del metabolito BQS867 aumentó, en promedio, aproximadamente 1,4, 2,7 y 7,3 veces, en pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa, respectivamente, con respecto a voluntarios sanos. Los escasos datos disponibles sobre pacientes con nefropatía terminal indican que la exposición a la vildagliptina es similar a la de aquellos con disfunción renal severa. Las concentraciones de LAY151 en pacientes con nefropatía terminal fueron unas 2 a 3 veces mayores que las de los pacientes con disfunción renal severa. Puede ser necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La vildagliptina fue escasamente hemodializable (3% en una sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas que empezó 4 horas después de la dosis).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En sujetos sanos de edad avanzada (mayores de 70 años), la exposición total a la vildagliptina (100 mg u.v.d.) fue un 32% mayor, y se observó un aumento del 18% de la concentración plasmática máxima en comparación con sujetos sanos más jóvenes (de 18 a 40 años). Estas variaciones carecen de importancia clínica. En el intervalo de edades estudiado, la edad no alteró la inhibición de la DPP-4 conseguida con la vildagliptina.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos.

Grupo étnico

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Más de 15000 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 a más de 9000 pacientes en dosis de 50 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día o 100 mg una vez al día. Más de 5000 varones y de 4000 mujeres recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día o 100 mg de vildagliptina al día. Más de 1900 pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día o con 100 mg de vildagliptina al día eran mayores de 65 años. En estos ensayos, la vildagliptina se administró en monoterapia a pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados anteriormente con antidiabéticos, o en combinación con otros fármacos a pacientes que no habían conseguido un control adecuado con otros antidiabéticos.

En general, la vildagliptina mejoró el control glucémico cuando se administró en monoterapia, en biterapia con metformina, con una sulfonilurea, con una tiazolidindiona o con insulina, o en triterapia con metformina y una sulfonilurea, a juzgar por las reducciones clínicamente importantes de la HbA_{1c} que se observaron entre el inicio y el final del estudio (véase la Tabla 7).

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

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

En un ensayo de 24 semanas 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 concentración media

inicial de HbA_{1c} 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 concentración inicial de HbA_{1c} >9,0%, la reducción fue mayor (1,5%) en ambos grupos de tratamiento. Se apreció un aumento de peso de 1,9 kg en los pacientes que recibieron la combinación de pioglitazona y metformina. Se apreció un aumento de peso de 0,3 kg en los pacientes que recibieron la combinación 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 a largo plazo 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 episodios 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%), alcanzando 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 eventos hipoglucémicos en el mismo número de pacientes de cada grupo de tratamiento, pero el número de pacientes con dos o más eventos hipoglucémicos fue más elevado en el grupo de la combinación de gliclazida y metformina (0,8%) que en el de la combinación de vildagliptina y metformina (0,2%).

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

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

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

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

Tabla 7 Principales resultados de eficacia de la vildagliptina en los estudios de monoterapia comparativos con placebo y de los estudios de tratamiento aditivo (población de análisis principal de la eficacia por intención de tratar)

Estudios de monoterapia comparativos con placebo	Concentración inicial media de HbA _{1c} (%)	Variación media de la concentración de HbA _{1c} (%) al cabo de 24 semanas frente al valor inicial	Variación media de la concentración de HbA _{1c} (%), corregida por el efecto 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 del tratamiento aditivo / biterapia / triterapia			
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 50 mg 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)
Estudio 23135: Vildagliptina 50 mg dos veces al día + insulina	8,8	-0,8	-0,7* (-0,9; -0,5)
Estudio 23152: Vildagliptina 50 mg dos veces al día + metformina + glimepirida (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
		* $p < 0,05$ (en comparación con el placebo + tratamiento básico)	

Se realizó un ensayo con doble enmascaramiento, aleatorizado y multicéntrico de 52 semanas de duración en pacientes con diabetes de tipo 2 e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clases I a III de la NYHA) a fin de evaluar el efecto de 50 mg de vildagliptina, administrados dos veces al día ($N = 128$), sobre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en comparación con el placebo ($N = 126$). La vildagliptina no se asoció a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. Los eventos cardiovasculares validados estuvieron globalmente equilibrados. Se observó un número ligeramente mayor de eventos cardíacos en los pacientes con insuficiencia cardíaca de la clase III de la NYHA tratados con vildagliptina que en los del grupo del placebo. No obstante, habida cuenta del desequilibrio de riesgo cardiovascular al inicio, favorable al grupo del placebo, y del número reducido de eventos, no se pueden sacar conclusiones en firme. La vildagliptina redujo significativamente la concentración de HbA_{1c} en comparación con el placebo (diferencia del 0,6%) con respecto al valor medio inicial del 7,8%. La incidencia de hipoglucemia en la población total fue del 4,7% en el grupo de la vildagliptina y del 5,6% en el del placebo.

Riesgo cardiovascular

Se realizó un metanálisis de los eventos cardiovasculares validados de forma prospectiva e independiente que se registraron en 37 estudios clínicos de fase III y IV, correspondientes a monoterapia y tratamientos combinados, con duraciones de hasta más de 2 años. El metanálisis incluyó a 9599 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con 50 mg de vildagliptina u.v.d. y d.v.d. e indicó que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a un aumento del riesgo cardiovascular. El criterio de evaluación compuesto de eventos adversos cardiovasculares graves validados (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares) fue similar entre el grupo de la vildagliptina y los grupos comparativos combinados de fármacos de referencia y placebo (cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 0,82 [intervalo de confianza del 95%: 0,61; 1,11]), lo cual avala la inocuidad cardiovascular de la vildagliptina. Se registraron eventos adversos cardiovasculares graves en 83 de los 9599 pacientes tratados con vildagliptina (0,86%) y en 85 de los 7102 pacientes de los grupos comparativos (1,20%). La evaluación de los diferentes tipos de eventos adversos cardiovasculares graves no mostró un aumento del riesgo (el cociente de riesgos de Mantel-Haenszel fue similar en todos los casos). Se registraron eventos confirmados de insuficiencia cardíaca (definida como insuficiencia cardíaca que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de nueva aparición) en 41 de los pacientes tratados con vildagliptina (0,43%) y en 32 de los pacientes de los grupos comparativos (0,45%), con un cociente de riesgos de Mantel-Haenszel de 1,08 (IC 95%: 0,68; 1,70), que indica que el riesgo de insuficiencia cardíaca no es mayor en los pacientes tratados con vildagliptina.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Carcinogenia y mutagenia

En un estudio de carcinogenia 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 carcinogenia 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 varios 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 realizados en ratas y ratones a los que se administró el fármaco por vía oral no revelaron poder clastógeno ni aneuploidógeno alguno con concentraciones de hasta 2000 mg/kg (aproximadamente 400 veces mayor que la exposición humana máxima). Utilizando esta misma dosis, también fue negativa la microelectroforesis de células individuales de hígado de ratón *in vivo* (ensayo «cometa»).

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

En un estudio de toxicidad de 13 semanas de duración en macacos de Java (*Macaca fascicularis*) se observaron lesiones cutáneas con dosis ≥ 5 mg/kg/día. Dichas lesiones se localizaban sistemáticamente en las partes acras (manos, pies, orejas y cola). Con 5 mg/kg/día (prácticamente equivalente a la exposición humana [AUC] conseguida con la dosis de 100 mg), solo se observaron ampollas, que fueron reversibles sin necesidad de interrumpir el tratamiento 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 animales ni en los seres humanos tratados con vildagliptina.

INCOMPATIBILIDADES

No aplicable.

CONSERVACIÓN

Véase la caja externa.

Protegerlo de la humedad.

Galvus no debe utilizarse después de la fecha de caducidad marcada en el envase.

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

Fabricante

Véase la caja externa.

Prospecto internacional

Información publicada en: Noviembre de 2016

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

2016-PSB/GLC-0843-s