

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VILZER COMPRIMIDOS 50 mg

FÓRMULA:

Cada comprimido contiene:

Vildagliptina 50,000 mg

Excipientes c.s.:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón glicolato sódico
Estearato de magnesio

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Fármaco utilizado en diabetes.

Inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Clasificación ATC: A10BH02

INDICACIONES:

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

Vildagliptina está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 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 de la dosis máxima de una sulfonilurea y para los que la metformina no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia;
- Una tiazolidinediona, en pacientes con un control insuficiente de la glucemia y para los que es adecuado el uso de una tiazolidinediona.

Con Insulina, cuando la dieta, el ejercicio y una dosis estable de insulina permitan conseguir un control adecuado de la glucemia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Mecanismo de acción:

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

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 postprandiales y en ayunas de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido 1 similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa).

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.

En individuos no diabéticos (glucemia normal), vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce los niveles de glucosa.

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

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

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

FARMACOCINÉTICA:

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_{max} (19%). Sin embargo, la magnitud del cambio no es clínicamente significativa, por ello vildagliptina puede administrarse con o sin comida. La biodisponibilidad absoluta es del 85%.

Distribución:

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

Biotransformación:

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptina en humanos, afectando a un 69% de la dosis. El metabolito principal (LAY 151), farmacológicamente inactivo, se obtiene por hidrólisis del grupo ciano y representa un 57% de la dosis, seguido de los productos de la hidrólisis amídica y del glucurónido (BQS867) (4% de la dosis). Los datos *in vitro* en microsomas de riñón humanos sugieren que el riñón podría ser uno de los principales

órganos que contribuyen 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 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 afecte al aclaramiento metabólico de medicamentos administrados concomitantemente y metabolizados por las isoenzimas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP 3A4/5.

Eliminación:

Tras la administración por vía oral de [¹⁴C] 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 inalterado representó un 23% de la dosis administrada por vía oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, el aclaramiento plasmático total y renal 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 aumentan de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La administración del tratamiento contra la diabetes debe adaptarse a las necesidades del individuo.

Cuando se utiliza en monoterapia, o en combinación con metformina, o con una tiazolidinediona, o con metformina y una sulfonilurea, o con insulina (con

o sin metformina), la dosis diaria recomendada de vildagliptina es de 50 a 100 mg.

La dosis de 100 mg se puede administrar una vez al día o en dosis separadas de 50 mg cada una, por la mañana y 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 sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

No se recomiendan dosis superiores a 100 mg.

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

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con enfermedad renal en estadio terminal (ESRD), la dosis recomendada de vildagliptina es 50 mg una vez al día.

Insuficiencia hepática:

Vildagliptina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pretratamiento de alanina aminotransferasa

(ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

Población pediátrica:

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

Forma de administración:

Vía oral.

Vildagliptina puede administrarse con o sin comida.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS:

Generales:

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

Monitorización de las enzimas hepáticas:

Se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y los resultados de los controles de la función hepática volvieron a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con vildagliptina para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con vildagliptina, 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 vildagliptina.

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

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

Insuficiencia cardiaca:

En pacientes con clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) I-III el tratamiento con vildagliptina no está asociado con un cambio en la función ventricular izquierda ni con un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) preexistente.

La experiencia clínica en pacientes con clase funcional NYHA III tratados con vildagliptina es todavía limitada y los resultados no son concluyentes.

No hay experiencia del uso de vildagliptina 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 en monos, se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras en extremidades. Aunque en los estudios en humanos 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 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 hipoglucemia. Los pacientes que reciben vildagliptina en combinación con una sulfonilurea pueden tener un riesgo mayor de sufrir hipoglucemias. Por tanto, puede ser necesario administrar una dosis más baja de sulfonilurea para reducir dicho riesgo.

PRECAUCIONES:***Insuficiencia renal:***

La experiencia en pacientes con ESRD sometidos a hemodiálisis es limitada. Por ello vildagliptina debe administrarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Vildagliptina no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pretratamiento de ALT o AST > 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

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. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

INTERACCIONES:

- 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: No se han demostrado interacciones farmacocinéticas relevantes.
- Digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9): No se han demostrado interacciones farmacocinéticas relevantes en sujetos sanos. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana.
- Combinación con amlodipina, ramipril, valsartán o simvastatina: No se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante de vildagliptina en sujetos sanos.
- 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.
- 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.

EMBARAZO:

No hay datos suficientes relativos al uso de vildagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis altas. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Debido a la ausencia de datos en humanos, vildagliptina no debe utilizarse durante el embarazo.

LACTANCIA:

Se desconoce si vildagliptina se excreta en la leche humana. Los estudios en animales muestran que vildagliptina se excreta en la leche materna.

Vildagliptina no debe utilizarse durante la lactancia.

FERTILIDAD:

No se han realizado estudios sobre el efecto de vildagliptina en la fertilidad humana.

EFFECTOS 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.

REACCIONES ADVERSAS:

Los datos de seguridad se han obtenido a partir de la administración de vildagliptina en monoterapia y en combinación con otro/s medicamento/s.

La mayor parte de las reacciones adversas notificadas 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 base a la información disponible y de dominio público, a continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en monoterapia y combinación según la clasificación por órganos

Página 10 de 15

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°26967/19 para el producto REG. ISP N° F-25138/19.

CL--2300722

/ 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.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en combinación con metformina.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Temblor, cefalea, mareos.
	Poco frecuentes	Fatiga.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en combinación con una sulfonilurea.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Nasofaringitis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Temblor, cefalea, mareos, astenia.
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Constipación.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en combinación con una tiazolidinediona.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Aumento de peso.
	Poco frecuentes	Hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea, astenia.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Edema periférico.

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en monoterapia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos.
	Poco frecuentes	Cefalea.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Edema periférico.
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Constipación.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en combinación con metformina y una sulfonilurea.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, temblor.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis.
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Frecuentes	Astenia.

Tabla 6: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente vildagliptina en combinación con insulina (con o sin metformina).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Disminución de la glucosa en sangre.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, escalofríos.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
	Poco frecuentes	Diarrea, flatulencia.

Otras reacciones adversas notificadas en una etapa posterior a la comercialización fueron:

Tabla 7: Reacciones notificadas durante la fase post-comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis (reversible tras la interrupción del uso del medicamento), pruebas de función hepática alteradas (reversible tras la interrupción del uso del medicamento).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	No conocida	Mialgia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Urticaria, lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluido penfigoide bulloso.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La información sobre la sobredosis de vildagliptina es limitada.

Síntomas:

Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis. Con dosis de 400 mg se observaron casos de dolor muscular, parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observaron edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina. También se observaron casos de

edema en los pies, con parestesia. 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.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 60 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado e importado de acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario