

CARFLAX®
VILDAGLIPTINA 50 mg
Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido contiene:

Vildagliptina	50,00 mg
Lactosa anhidra CD	47,82 mg
Celulosa microcristalina	95,68 mg
Almidón glicolato sódico	4,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg

Indicaciones terapéuticas

CARFLAX® está indicada como un adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- como monoterapia en pacientes para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.
- en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, incluida la insulina, cuando no proporcionen un control glucémico adecuado

Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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

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 CARFLAX®, el paciente deberá tomarla tan pronto se acuerde. Una dosis doble no deberá tomarse el mismo día.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 2 de 22

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 (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

CARFLAX® 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 normal (LSN)

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral

CARFLAX® puede administrarse con o sin comida.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

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

Insuficiencia renal

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis es limitada. Por ello CARFLAX® debe administrarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

CARFLAX® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior normal (LSN).

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 3 de 22

Control 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 CARFLAX® para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con CARFLAX® debe controlarse 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 sometidos a 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 normal (LSN) de AST o ALT o aumentos mayores, se recomienda interrumpir el tratamiento con CARFLAX®.

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

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

Insuficiencia cardiaca

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional III, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos.

Un estudio de vildagliptina en pacientes con clase funcional 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.

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. 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 pesquisa de los trastornos de 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.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

22 de 22

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.

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 de pacientes.

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.

Como ocurre con otros antidiabéticos orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptina puede verse reducido por algunos principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, medicamentos para la tiroides y simpaticomiméticos.

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. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Debido a la ausencia de datos en humanos, CARFLAX® no debe utilizarse durante el embarazo.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 3 de 22

Lactancia

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

Fertilidad

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

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.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad se han obtenido a partir de un total de 5 451 pacientes expuestos a vildagliptina, con dosis diarias de 100 mg (50 mg dos veces al día) en ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo de al menos 12 semanas de duración. De estos pacientes, 4 622 pacientes recibieron vildagliptina en monoterapia y 829 pacientes recibieron placebo.

La mayor parte de las reacciones adversas notificadas en estos ensayos fueron leves y transitorias, y no requirieron interrupción del tratamiento. No se encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria. Se ha notificado hipoglucemia en pacientes que recibieron vildagliptina de forma concomitante con sulfonilureas e insulina. Se ha notificado riesgo de pancreatitis aguda con el uso de vildagliptina.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en ensayos doble ciego en monoterapia y combinación o *add-on* se enumeran a continuación para cada indicación según la clasificación por órganos/ sistemas y frecuencias absolutas. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en monoterapia o en combinación en ensayos clínicos controlados y durante la experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas – reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	Muy frecuente

LAZAR y Cia. S.A.
Química e Industrias

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

22 de 22

Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Hipoglucemia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Frecuentes
Cefalea	Frecuentes
Temblor	Frecuentes
Trastornos oculares	
Trastornos oculares	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Estreñimiento	Frecuentes
Náuseas	Frecuentes
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuentes

Diarrea	Frecuentes
Dolor abdominal, incluyendo en la parte superior	Frecuentes
Vómitos	Frecuentes
Flatulencia	Poco frecuentes
Pancreatitis	Raras
Trastornos hepatobiliares	
Hepatitis	Frecuencia no conocida*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hiperhidrosis	Frecuentes
Erupción	Frecuentes
Prurito	Frecuentes
Dermatitis	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes
Lesiones de la piel exfoliativas y bullosas, incluido el penfigoide bulloso	Frecuencia no conocida*
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia	Frecuentes
Mialgia	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Disfunción eréctil	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia	Frecuentes
Edema periférico	Frecuentes
Fatiga	Poco frecuentes
Escalofríos	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	
Pruebas de función hepática alteradas	Poco frecuentes
Aumento de peso	Poco frecuentes

* Según la experiencia postcomercialización.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27605563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

22 de 22

Descripción de reacciones adversas seleccionada

Insuficiencia hepática

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

Angioedema

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.

Hipoglucemia

La hipoglucemia fue poco frecuente cuando se utilizó vildagliptina (0,4%) en monoterapia en estudios comparativos de monoterapia controlados con un comparador activo o placebo (0,2%). No se notificaron casos severos o graves de hipoglucemia. Cuando se utilizó como complemento de metformina, se produjo hipoglucemia en el 1% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió pioglitazona, se produjo hipoglucemia en el 0,6% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió sulfonilurea, se produjo hipoglucemia en el 1,2% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadieron sulfonilurea y metformina, se produjo hipoglucemia en el 5,1% de los pacientes tratados con vildagliptina y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes que tomaban vildagliptina en combinación con insulina, la incidencia de hipoglucemia fue del 14% para vildagliptina y del 16% para placebo.

Comunicación de efectos adversos

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:

Laboratorio Dr. Lazar

011-5550-2900

www.lazar.com.ar

ANMAT

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>

0800-333-1234

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

22 de 22

Sobredosificación

La información sobre la sobredosis de vildagliptina es limitada.

Síntomas

Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis a partir de un estudio de tolerabilidad con dosis crecientes de vildagliptina en voluntarios sanos durante 10 días. Con 400 mg se observaron tres casos de dolor muscular y casos individuales de parestesia leve y transitoria, fiebre, edema y un aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfoquinasa (CPK), aspartato aminotransferasa (AST), proteína C-reactiva (PCR) y mioglobina. Otros tres voluntarios 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 se elimina por hemodiálisis, pero su principal metabolito (inactivo) sí.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital de Niños Pedro Elizalde (011) 4300-2115

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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 insulínotropo dependiente de glucosa).

Efectos farmacodinámicos

Mediante el aumento de los niveles endógenos de las 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

RE-2026-27605563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 9 de 22

diabetes tipo 2 mejoró de forma significativa los marcadores de la función de las células beta, incluyendo el HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment*-), 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 personas no diabéticas (glucemia normal), vildagliptina no estimula la secreción de insulina ni reduce los niveles de glucosa.

Mediante el aumento de los niveles de GLP-1, vildagliptina también potencia la sensibilidad de las células alfa a la glucosa, adecuando mejor la secreción de glucagón en función de la glucosa. Al aumentar los niveles de la hormona incretina y con ello potenciar el aumento del cociente insulina/glucagón durante la hiperglucemia, disminuye la liberación hepática de glucosa en la fase postprandial o en ayunas, consiguiendo una reducción de la glucemia.

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

Eficacia clínica y seguridad

Más de 15.000 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en ensayos clínicos controlados, doble ciego, controlados con placebo o comparador activo de hasta más de 2 años de duración. En estos ensayos vildagliptina se administró a más de 9.000 pacientes a dosis diarias de 50 mg una vez al día , 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_{1c} desde el nivel basal hasta la valoración final del ensayo.

En los ensayos clínicos la magnitud de las reducciones de la HbA_{1c} con vildagliptina fue mayor en pacientes que tenían valores basales superiores de la HbA_{1c}.

En un ensayo controlado, doble ciego, de 52 semanas, vildagliptina (50 mg dos veces al día) redujo el valor basal de la HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} con vildagliptina fue del -1,5%.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.
RE-2026-27609563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

página 10 de 22

para vildagliptina y del -0,6% para gliclazida, desde un valor basal de HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} fue del -0,4% con vildagliptina añadida a metformina y del -0,5% con glimepirida añadida a metformina, desde un valor basal de HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} fueron de -0,81% con vildagliptina añadida a metformina (valor basal medio de HbA_{1c} 8,4%) y -0,85% con gliclazida añadida a metformina (valor basal medio de HbA_{1c} 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_{1c} 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% con respecto a un valor basal medio de HbA_{1c} de 8,6%. La reducción en HbA_{1c} 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_{1c} comparado con el grupo de placebo (diferencia de -0,53%) desde un valor basal medio de 7,9%. En pacientes

RE-2026-27603503-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 11 de 22

con insuficiencia renal grave, vildagliptina redujo significativamente la HbA_{1c} 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 (≥ 1500 mg al día) y glimepirida (≥ 4 mg al día). Vildagliptina en combinación con metformina y glimepirida redujo significativamente la HbA_{1c} en comparación con el placebo. La reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA_{1c} 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_{1c} en comparación con el placebo. En la población general, la reducción media ajustada según placebo de un valor basal medio de HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 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 cardíaca 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 cardíaca 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_{1c} 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_{1c} 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.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

22 de 22

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.

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)

Ensayos de monoterapia controlados con placebo	Valor basal medio de la HbA _{1c} (%)	Cambio medio respecto al valor basal de HbA _{1c} (%) en la semana 24	Cambio medio de HbA _{1c} corregido respecto a placebo (%) en la semana 24 (IC 95%)
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			
Ensayos de terapia de combinación o <i>add-on</i>			
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			

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

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 13 de 22

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

Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación de vildagliptina en humanos, afectando a un 69% de la dosis. El metabolito principal, 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 (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. 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, CYP2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5.

Eliminación

Tras la administración por vía oral de [^{14}C] vildagliptina, aproximadamente el 85% de la dosis se excretó en la orina y el 15% de la dosis se recuperó en las heces. La excreción renal de vildagliptina inalterada representó un 23% de la dosis administrada por vía oral. Tras la administración intravenosa a sujetos sanos, el aclaramiento plasmático total y renal de vildagliptina es de 41 y 13 l/h, respectivamente. La semivida de eliminación tras la administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas. La semivida de eliminación tras la administración oral es de aproximadamente 3 horas.

Linealidad /No linealidad

La C_{max} y el AUC de vildagliptina aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas.

Características en grupos específicos de pacientes

Género

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACEUTICA
DIRECCION TECNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 14 de 22

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 (≥ 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 $\sim 30\%$, 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 indicaron que la exposición a vildagliptina es similar a la exposición en pacientes con insuficiencia renal grave. Las concentraciones del metabolito inactivo fueron aproximadamente de 2 a 3 veces superiores que aquellas en pacientes con insuficiencia renal grave.

Vildagliptina se elimina muy escasamente por hemodiálisis (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.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 13 de 22



Conservación

Conservar entre 15° y 30°C. Proteger de la humedad.

Presentaciones

CARFLAX® 50 mg comprimidos está disponible en envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 56, 60 y 100 comprimidos, siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

MANTENGA ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Dr. LAZAR y Cía S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sarsfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Pcia. de Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha última revisión del prospecto:.....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.

RE-2026-27603563-APN-DTD#JGM

DANIELA A. CASAS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA

ELENA RUT ZIFFER
APODERADA

Página 16 de 22



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2026-20678767- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.