

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пернуви Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Pernuvi Combi 50 mg/850 mg film-coated tablets

Пернуви Комби 50 mg/1000 mg филмирани таблетки
Pernuvi Combi 50 mg/1000 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рез. № 20190125/26	
Разрешение №	63324-J 17-08-2023
ВГ/МА/МР	63364-J 21-08-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пернуви Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (*vildagliptin*) и 850 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (еквивалентни на 660 mg метформин).

Пернуви Комби 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (*vildagliptin*) и 1000 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) (еквивалентни на 780 mg метформин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Пернуви Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Жълти, елипсовидни и двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 8,5 x 21 mm с I-образна делителна черта от едната страна и вдлъбнато релефно означение "A 8" от другата страна.

I-образната делителна черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

Пернуви Комби 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Жълтокафяви, елипсовидни и двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 9,2 x 23 mm с I-образна делителна черта от едната страна и вдлъбнато релефно означение "A 1" от другата страна.

I-образната делителна черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пернуви Комби е показан като допълнение към диетата и упражненията за подобряване на гликемичния контрол при възрастни със захарен диабет тип 2:

при пациенти, при които не е възможно да се постигне адекватен контрол само с метформин хидрохлорид.

при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията вилдаглиптин и метформин хидрохлорид под формата на отделни таблетки.



- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1 за налични данни относно различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Дозата при антихипергликемичната терапия с Пернуви Комби трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като не се превишава максималната препоръчителна дневна доза от 100 mg вилдаглиптин. Лечението с Пернуви Комби може да започне или с таблетка от 50 mg/850 mg или с таблетка от 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, една таблетка сутрин и една вечер.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с максимално поносима доза метформин, прилаган като монотерапия:
Началната доза на Пернуви Комби трябва да предоставя 50 mg вилдаглиптин два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата на метформин, приемана до момента.
- При пациенти, които са преминали от едновременно прием на вилдаглиптин и метформин като отделни таблетки:
Лечението с Пернуви Комби трябва да започне със същите дози на вилдаглиптин и метформин, каквито са приемани до момента.
- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинация с метформин и сулфанилурейно производно:
Дозата на Пернуви Комби трябва да предоставя 50 mg вилдаглиптин два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата на метформин трябва да бъде подобна на приеманата до момента. Когато Пернуви Комби се прилага в комбинация със сулфанилурейно производно, може да се обмисли по-ниска доза на сулфанилурейното производно, за да се намали рискът от хипогликемия.
- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинирана терапия с инсулин и максимална поносима доза метформин:
Дозата на Пернуви Комби трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата на метформин трябва да бъде подобна на дозата, приемана до момента.

Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин и метформин, прилагани като тройна перорална терапия в комбинация с тиазолидиндион не са установени.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, а пациентите в старческа възраст показват тенденция към намаляване на бъбречната функция, при пациентите в старческа възраст, които приемат Пернуви Комби редовно трябва да се проследява функцията на бъбреците (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъчно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 3 дневни дози. Факторите, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат



переразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с $GFR < 60 \text{ ml/min}$.

Ако не е налична дозова форма на Пернуви Комби с адекватно количество на активното вещество, трябва да се използват отделните монокомпоненти вместо комбинацията с фиксирани дози.

GFR ml/min	Метформин	Вилдаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата при влошаване на бъбречната функция.	Не е необходимо адаптиране на дозата.
45-59	Максималната дневна доза е 2000 mg. Началната доза е поне половината от максималната дневна доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1000 mg. Началната доза е поне половината от максималната дневна доза.	
<30	Метформин е противопоказан.	

Чернодробно увреждане

Пернуви Комби не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) или аспартат аминотрансферазата (АСАТ), които преди започване на лечението надвишават > 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Пернуви Комби при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Приемът на Пернуви Комби по време на хранене или веднага след това, може да намали появата на стомашно-чревни симптоми, свързани с метформин (вж. също точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Всякакъв вид на остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза)
- Диабетна прекома
- Тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.4)
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок,
 - вътресъдово приложение на йод контрастни вещества (вж. точка 4.4).
- Остро или хронично заболяване, което може да предизвика тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност,
 - скорошен миокарден инфаркт,
 - шок.
- Чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8)
- Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм
- Кърмене (вж. точка 4.6)



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Пернуви Комби не е заместител на инсулина при инсулин-зависими пациенти и не трябва да се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза - много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Кумулиране на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

При пациенти, лекувани с метформин лечението с лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да започне с повишено внимание. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да предизвикат лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено рН на кръвта ($< 7,35$), повишени нива на плазмения лактат ($> 5 \text{ mmol/l}$) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Приложение на йод контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йод контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до кумулиране на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

Бъбречна функция

Преди започване на лечението и редовно след това трябва да се извършва оценка на GFR (вж. точка 4.2). Метформин е противопоказан при пациенти с $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, които могат да повлияят бъбречната функция, да доведат до значима хемодинамична промяна или да инхибират бъбречния транспорт и да повишат системната експозиция на метформин, трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на АЛТ или АСТ преди започване на лечението надвишават > 3 пъти ГГН, не трябва да се лекуват с Пернуви Комби (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).



Проследяване на чернодробните ензими

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и чернодробните функционални изследвания (ИЧФ) се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. Преди започване на лечението с Пернуви Комби трябва да се извършат ИЧФ, за да се установи изходното ниво на пациента. По време на лечението с Пернуви Комби чернодробната функция трябва да се наблюдава на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Пациентите, при които се повишат стойностите на трансаминазите, трябва да бъдат проследени чрез повторна оценка на чернодробната функция за потвърждаване на данните и след това ИЧФ да се извършват често, докато отклоненията се върнат към нормалните стойности. Ако покачването на АСАТ или АЛАТ ≥ 3 пъти ГГН персистира, се препоръчва преустановяване на лечението с Пернуви Комби. При пациенти, които развият иктер или други признаци, характерни за нарушена чернодробна функция, лечението с Пернуви Комби трябва да се прекрати.

След прекратяване на лечението с Пернуви Комби и нормализиране на ИЧФ, лечението с Пернуви Комби не трябва да се възобновява.

Нарушения на кожата

В неклинични токсикологични проучвания се съобщава за поява на кожни лезии след приложение на вилдаглиптин, включително на мехури и улцерации по крайниците на маймуни (вж. точка 5.3). Въпреки, че в клиничните проучвания не се наблюдава поява на кожни лезии с повишена честота, опитът при пациенти с кожни усложнения на диабета е ограничен. Освен това има постмаркетингови съобщения за булозни и ексфолиативни кожни лезии. Ето защо, като част от рутинните грижи при пациентите с диабет, се препоръчва проследяване за нарушения на кожата, като поява на мехури или улцерации.

Остър панкреатит

Употребата на вилдаглиптин е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит.

Ако се подозира наличие на панкреатит, приемът на вилдаглиптин трябва да се преустанови, ако се потвърди наличие на остър панкреатит, лечението с вилдаглиптин не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за прекаран остър панкреатит.

Хипогликемия

Известно е, че сулфанилурейните производни могат да предизвикат хипогликемия. Пациентите, приемащи вилдаглиптин в комбинация със сулфанилурейно производно, могат да бъдат изложени на риск от възникване на хипогликемия. Поради тази причина, може да се обмисли прилагането на по-ниска доза на сулфанилурейното производно, за да се намали рискът от възникване на хипогликемия.

Операция

Метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с комбинацията от фиксирани дози на вилдаглиптин/метформин хидрохлорид. Следните данни отразяват информацията, налична за отделните активни вещества.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействия при едновременното му прилагане с други лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на ензима цитохром Р (CYP) 450 и не инхибира и не индуцира ензимите CYP 450, няма вероятност за взаимодействие с активни вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Резултатите от клинични проучвания, проведени с пероралните антидиабетни продукти пиоглитазон, метформин и глибурид в комбинация с вилдаглиптин, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия в целевата популация.

Проучвания за лекарствените взаимодействия с дигоксин (субстрат на Р-гликопротеин) и варфарин (субстрат на CYP2C9) при здрави индивиди не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия след едновременно прилагане с вилдаглиптин.

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави индивиди са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. При тези проучвания, след едновременно прилагане с вилдаглиптин, не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Това обаче, не е установено за целевата популация.

Комбинация с ACE инхибитори

Възможен е повишен риск от развитие на ангиоедем при пациенти със съпътстващ прием на ACE инхибитори (вж. точка 4.8).

Както и при другите перорални антидиабетни продукти, хипогликемичният ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включващи тиазиди, кортикостероиди, тиреоидни продукти и симпатомиметици.

Метформин

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност.

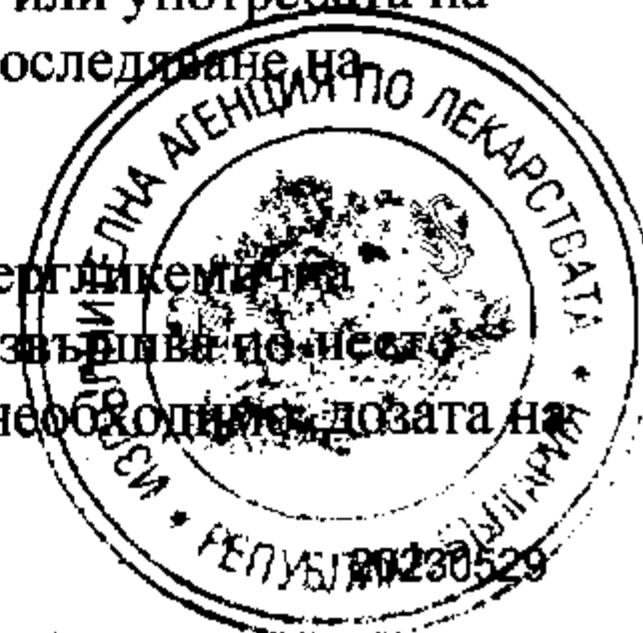
Йод контрастни вещества

Метформин трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.4).

Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза - например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Глюкокортикоидите, бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран за това и трябва да се извършва редовно проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на



Пернуви Комби може да бъде адаптирана по време на съпътстващото лечение и след преустановяването му.

Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) могат да понижат нивото на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да бъде адаптирана по време на лечението с друг лекарствен продукт или след прекратяването му.

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които влияят на общите бъбречни тубулни транспортни системи, участващи в бъбречното елиминиране на метформин (напр., инхибитори на транспортера на органични катиони-2 [OCT2]/транспортера за екструзия на множество лекарства и токсини [multidrug and toxin extrusion, MATE], като ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), може да повиши системната експозиция на метформин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на комбинацията от фиксирани дози на вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид при бременни жени. За вилдаглиптин експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози. За метформин, проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност. В експерименталните проучвания върху животни, проведени с вилдаглиптин и метформин не са установени доказателства за тератогенност, но има данни за фетотоксични ефекти при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Пернуви Комби не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Проучванията върху животни показват екскреция както на метформин, така и на вилдаглиптин в млякото. Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата при хора, но метформин се екскретира в кърмата в малки количества. Поради потенциалния риск от хипогликемия на новороденото, свързан и с метформин и с липсата на данни за вилдаглиптин при хора, Пернуви Комби не трябва да се използва по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на комбинацията от фиксирани дози на вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получат замаяване, като нежелана реакция, трябва да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данни за безопасност са получени от общо 6 197 пациенти с експозиция на вилдаглиптин/метформин в рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания. 3 698 пациенти получават вилдаглиптин/метформин, а 2 499 пациенти получават плацебо/метформин.



Не са провеждани терапевтични клинични проучвания с фиксираната комбинация от дози на вилдаглиптин/метформин хидрохлорид. Въпреки това е доказана биеквивалентността на комбинирания продукт със съвместно прилагани вилдаглиптин и метформин (вж. точка 5.2).

Повечето нежелани реакции са леки и преходни и не изискват прекратяване на лечението. Не е установена връзка между нежеланите реакции и възраст, етническа принадлежност, продължителност на експозицията или дневната доза. Употребата на вилдаглиптин се свързва с риск от развитие на панкреатит. Съобщава се за възникване на лактатна ацидоза след употребата на метформин, особено при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщавани при пациенти, които получават вилдаглиптин, в двойнослепи клинични проучвания като монотерапия и допълващи терапии, са изброени по-долу по системо-органна класификация и абсолютна честота. Честотите са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин и метформин (като монокомпоненти или като фиксирана дозова комбинация) или в комбинация с други антидиабетни лечения в клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас – нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	
Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
Назофарингит	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
Хипогликемия	Нечести
Загуба на апетит	Нечести
Намалена абсорбция на витамин B ₁₂ и лактатна ацидоза	Много редки*
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Тремор	Чести
Метален вкус	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Повръщане	Чести
Диария	Чести
Гадене	Чести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Флатуленция	Чести
Запек	Чести
Коремна болка, включително в горната част на корема	Чести
Панкреатит	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Хепатит	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Хиперхидроза	Чести
Пруритус	Чести
Обрив	Чести
Дерматит	Чести
Еритема	Нечести
Уртикария	Нечести
Ексфолиативни и булозни кожни лезии, включително булозен пемфигид	С неизвестна честота



Кожен васкулит	С неизвестна честота [†]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Артралгия	Чести
Миалгия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Астения	Чести
Умора	Нечести
Втрисане	Нечести
Периферен оток	Нечести
Изследвания	
Отклонения в чернодробните функционални показатели	Нечести
* Нежелани реакции, съобщени при пациенти, които получават метформин като монотерапия и не са наблюдавани при пациенти, които получават вилдаглиптин+метформин като фиксирана дозова комбинация. За допълнителна информация, вижте кратката характеристика на продукта за метформин. † Въз основа на постмаркетинговия опит.	

Описание на избрани нежелани реакции

Вилдаглиптин

Чернодробно увреждане

Има съобщения за редки случаи на чернодробна дисфункция (включително хепатит) след употреба на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите обикновено са асимптоматични без клинични последици и чернодробната функция се връща към нормалната след прекратяване на лечението. В данни от контролирани проучвания при монотерапия и при допълнителна терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛАТ или АСАТ $\geq 3 \times$ ГН (класифицирано като наличие на поне 2 последователни измервания или при финалното посещение след лечение) е съответно 0,2%, 0,3% и 0,2% за 50 mg вилдаглиптин веднъж дневно, 50 mg вилдаглиптин два пъти дневно и всички сравнителни продукти. Тези повишения на трансаминазите са обикновено безсимптомни, по принцип непрогресиращи и не са свързани с холестаза или жълтеница.

Ангиноедем

Има съобщения за редки случаи на ангиноедем след употреба на вилдаглиптин, като процентът на контролите е сходен. По-голямата част от случаите са докладвани, когато вилдаглиптин е прилаган в комбинация с ACE инхибитор. По-голямата част от събитията са леки по тежест и отзвучават в хода на терапията с вилдаглиптин.

Хипогликемия

В сравнителни, контролирани проучвания на монотерапия, хипогликемията е нечеста при използване на вилдаглиптин (0,4%) като монотерапия спрямо активен сравнителен продукт или плацебо (0,2%). Няма съобщения за тежки или сериозни събития на хипогликемия. При употреба като допълваща терапия към метформин, хипогликемия възниква при 1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,4% от пациентите на плацебо. При добавяне на пиоглитазон, хипогликемия възниква при 0,6% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите лекувани с плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно, хипогликемия възниква при 1,2% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,6% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно и метформин, хипогликемия възниква при 5,1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите на плацебо. При пациенти, приемащи вилдаглиптин в комбинация с инсулин, честотата на възникване на хипогликемия е 14% за вилдаглиптин и 16% за плацебо.



Метформин

Намалена абсорбция на витамин В₁₂

Намалена абсорбция на витамин В₁₂ с намалени серумни нива се наблюдават много рядко при пациенти на продължително лечение с метформин. Препоръчва се обсъждането на такава етиология, ако пациентът развие мегалобластна анемия

Чернодробна функция

Съобщени са отделни случаи на отклонения в чернодробните изследвания или хепатит, които отзвучават при спиране на метформин.

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревните нежелани реакции възникват най-често в началото на лечението и отзвучават спонтанно в повечето случаи. За да бъдат предотвратени се препоръчва дневната доза метформин да се раздели на два приема - по време на хранене или след това. Бавното повишаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната поносимост.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма данни относно предозиране с комбинация от фиксирани дози вилдаглиптин/метформин хидрохлорид.

Вилдаглиптин

Информацията относно предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми

Информацията за вероятните симптоми на предозиране с вилдаглиптин е получена от проучване за поносимост при повишаване на дозата на здрави индивиди, при които е прилаган вилдаглиптин за 10 дни. При доза от 400 mg е имало три случая на мускулни болки и отделни случаи на леки и преходни парестезии, висока температура, отоци и преходно повишаване на нивото на липазата. При доза от 600 mg едно лице е получило оток на стъпалата и ръцете, и повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК), АСАТ, С-реактивния протеин (CRP) и миоглобина. Три други лица са получили отоци по ходилата, в два от случаите с парестезии. Всички симптоми и отклонения в лабораторните показатели отзвучават без лечение след преустановяване приема на изследвания лекарствен продукт.

Метформин

Предозиране с висока доза метформин (или при съпътстващ риск от лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която представлява спешно състояние и трябва да се лекува в болница.

Лечение

Най-ефективният метод за отстраняване на метформин е хемодиализата. Вилдаглиптин обаче не може да бъде отстранен чрез хемодиализа, но основният му метаболит след хидролиза (151) може да се диализира. Препоръчва се поддържащо лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, комбинация от перорални, понижаващи кръвната захар лекарства, АТС код: A10BD08

Механизъм на действие

Пернуви Комби комбинира две антихипергликемични средства с взаимно допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: вилдаглиптин, представител на класа лекарствени продукти стимулиращи клетките в островите на панкреаса и метформин хидрохлорид, представител на класа на бигванидите.

Вилдаглиптин, който спада към класа лекарствени продукти стимулиращи островните клетки в панкреаса е мощен и селективен инхибитор на дипептидилпептидаза-4 (DPP-4). Метформин действа основно чрез намаляване на ендогенното образуване на глюкоза в черния дроб.

Фармакодинамични ефекти

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин действа основно чрез инхибиране на DPP-4, ензимът отговорен за разграждането на инкретиновите хормони GLP-1 (глюкагон подобен пептид-1) и GIP (глюкозо-зависим инсулиноотропен полипептид).

Приложението на вилдаглиптин води до бързо и пълно инхибиране на активността на DPP-4, в резултат на което се повишават ендогенните нива на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP, както на гладно така и след нахранване.

Посредством повишаване на ендогенните нива на тези инкретинови хормони, вилдаглиптин повишава чувствителността на бета-клетките към глюкозата, което води до подобряване на глюкозо-зависимата инсулинова секреция. Лечението с 50-100 mg вилдаглиптин дневно при пациенти с диабет тип 2 значимо подобрява показателите за бета-клетъчната функция, които включват НОМА-β (Homeostasis Model Assessment –β), съотношението проинсулин спрямо инсулин и измерването на реактивността на бета-клетките при теста за поносимост при често даване на храна. При лица, които нямат диабет (нормогликемия), вилдаглиптин не стимулира секрецията на инсулин и не намалява нивото на кръвната захар.

Чрез повишаване на ендогенното ниво на GLP-1, вилдаглиптин повишава също чувствителността на алфа клетките към глюкозата, което води до по-адекватна секреция на глюкагон спрямо нивото на глюкозата.

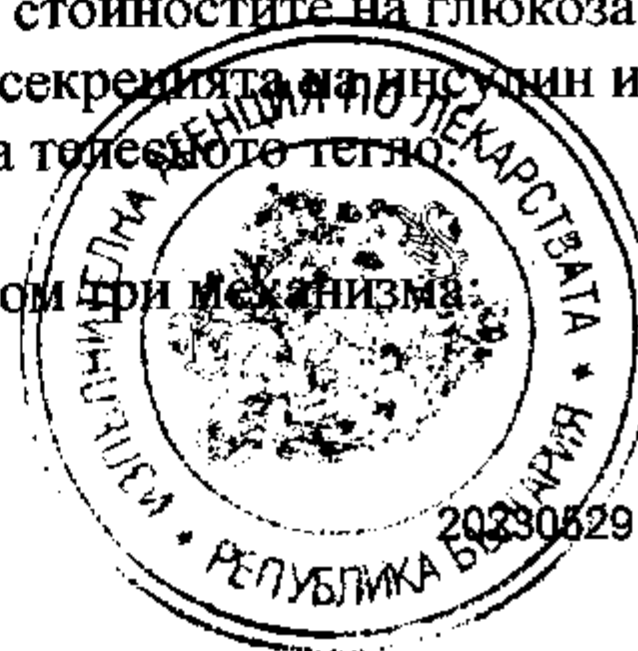
Подчертаното увеличаване на съотношението инсулин/глюкагон в хода на хипергликемията, поради завишеното ниво на инкретинови хормони, води до намаляване на синтеза на глюкоза от черния дроб, както на гладно, така и след нахранване, вследствие на което се намалява гликемията.

Известният ефект, че повишеното ниво на GLP-1 забавя стомашното изпразване не се наблюдава при лечение с вилдаглиптин.

Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкоза в плазмата, както на гладно така и след нахранване. Той не стимулира секрецията на инсулин и поради това не предизвиква хипогликемия и не води до увеличаване на телесното тегло.

Метформин може да оказва своя глюкозо-понижаващ ефект посредством три механизма:



- посредством намаляване на образуването на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- в мускулите посредством умерено изразено увеличаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата;
- посредством забавяне на абсорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген, като въздейства върху гликоген синтетазата и повишава транспортния капацитет на специфични видове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

При хора, независимо от влиянието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано в контролирани средно- и дългосрочни клинични проучвания след прием на терапевтични дози: метформин понижава серумните нива на общия холестерол, LDL- холестерола и триглицеридите.

Проспективното, рандомизирано проучване UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) установява дългосрочните ползи от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2. Анализите на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета показват:

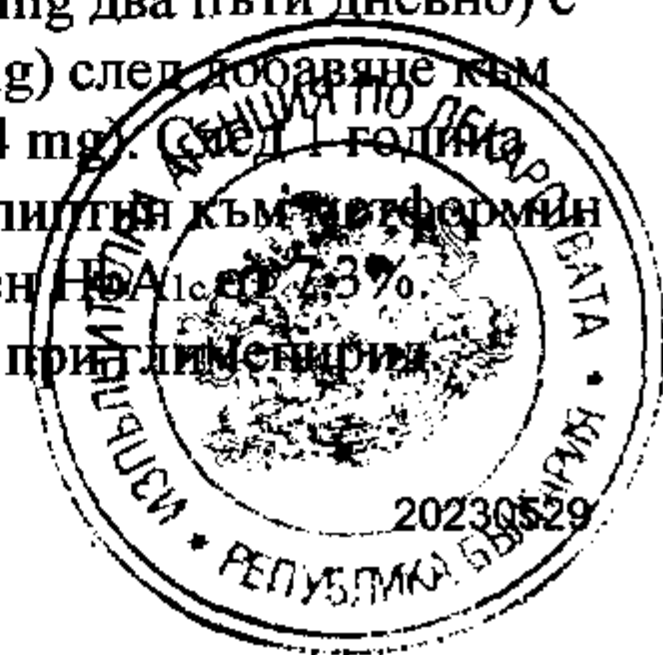
- значимо намаляване на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързани с диабета в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0023$ и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфанилурейни продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p=0,0034$;
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p=0,017$;
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо само на диета 20,6 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,011$) и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфанилурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,021$);
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 18 събития/1 000 пациентогодини ($p=0,01$).

Клинична ефикасност и безопасност

Прибавянето на вилдаглиптин към лечението на пациенти, чийто гликемичен контрол не е задоволителен въпреки монотерапията с метформин, след 6-месечно лечение води до допълнително статистически значимо средно понижаване на стойностите на HbA_{1c} в сравнение с плацебо (разлики между групите от -0,7% до -1,1%, съответно, за вилдаглиптин 50 mg и 100 mg). Процентът на пациентите, които постигат понижаване на стойностите на HbA_{1c} $\geq 0,7\%$ спрямо изходните е статистически значимо по-висок в двете групи на вилдаглиптин плюс метформин (съответно 46% и 60%) спрямо групата на метформин плюс плацебо (20%).

В 24-седмично клинично изпитване, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат адекватен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижаване на HbA_{1c} спрямо изходния от 8,4%, е -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Средното повишаване на телесното тегло, наблюдавано при пациентите, приемащи пиоглитазон в допълнение към метформин е +1,9 kg, спрямо +0,3 kg при пациентите, приемащи вилдаглиптин в допълнение към метформин.

В клинично изпитване с 2-годишна продължителност вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg/ден - средна доза през 2-те години: 4,6 mg) след добавяне към терапията на пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). Средното понижаване на нивата на HbA_{1c} е -0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен HbA_{1c} от 8,3%. Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е -0,2 kg спрямо +1,6 kg при глимепирид.



Честотата на случаите на хипогликемия е сигнификантно по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%) в сравнение с групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (след 2 години) стойностите на HbA_{1c} са подобни на изходните стойности в двете терапевтични групи, а различията по отношение на промяната в телесното тегло и случаите на хипогликемия се запазват.

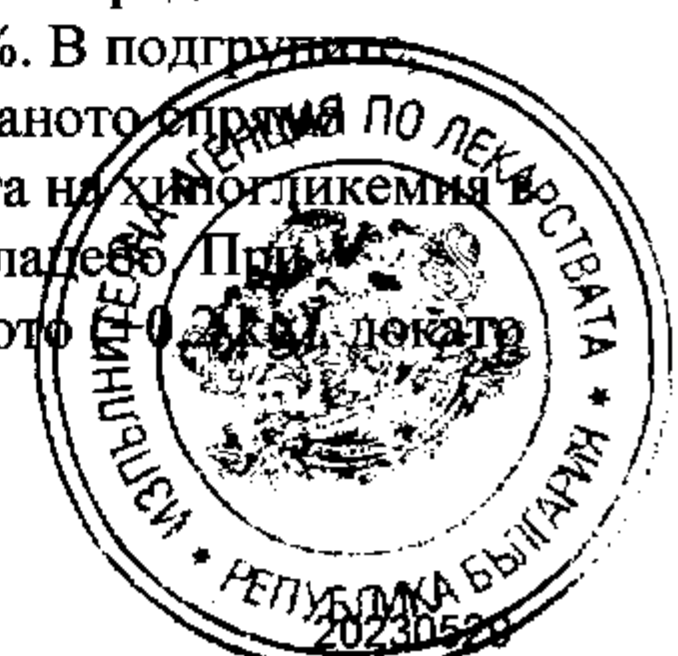
В 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза: 229,5 mg/ден) след добавяне към терапията на пациенти, непостигнали контрол с метформин (изходна доза на метформин 1928 mg/ден). След 1 година средното понижение на HbA_{1c} е -0,81% при добавяне на вилдаглиптин към метформин (при среден изходен HbA_{1c} 8,4%) и -0,85% при добавяне на гликлазид към метформин (при среден изходен HbA_{1c} 8,5%); показана е статистически значима не по-малка ефикасност (95% CI -0,11 – 0,20). Промяната в телесното тегло е +0,1 kg при вилдаглиптин спрямо +1,4 kg при гликлазид.

В 24-седмично клинично изпитване е оценена ефикасността на фиксираната дозова комбинация от вилдаглиптин и метформин (постепенно титрирана до доза от 50 mg/500 mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, неприемали преди това други лекарства. Комбинацията вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, понижава HbA_{1c} с -1,82%, вилдаглиптин/метформин 50 mg/500 mg, приложена два пъти дневно - с -1,61%, метформин 1000 mg, приложен два пъти дневно - с -1,36%, а вилдаглиптин 50 mg, приложен два пъти дневно - с -1,09 при изходен HbA_{1c} 8,6%. Понижението на HbA_{1c}, наблюдавано при пациенти с изходен HbA_{1c} ≥ 10,0% е по-голямо.

24-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 318 пациенти; за да оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с метформин (≥ 1500 mg дневно) и глимепирид (≥ 4 mg дневно). Вилдаглиптин в комбинация с метформин и глимепирид сигнификантно понижава HbA_{1c} спрямо плацебо. Коририраната спрямо плацебо разлика в средното понижение на HbA_{1c} спрямо изходната стойност от 8,8% е -0,76%.

Проведено е петгодишно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване (VERIFY) при пациенти със захарен диабет тип 2, за да се оцени ефектът на ранно лечение с комбинацията вилдаглиптин и метформин (N=998) спрямо стандартна първоначална монотерапия с метформин, последвана от комбинация с вилдаглиптин (група на последователно лечение) (N=1 003) при новодиагностицирани пациенти със захарен диабет тип 2. Схемата с комбинацията на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно плюс метформин води до статистически и клинично значимо относително намаляване на риска "време до потвърден неуспех на първоначалното лечение" (стойност на HbA_{1c} ≥ 7%), спрямо монотерапия с метформин при нелекувани до момента пациенти със захарен диабет тип 2 през 5-годишната продължителност на проучването (HR [95%CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Честотата на неуспех на първоначалното лечение (стойност на HbA_{1c} ≥ 7%) е 429 (43,6%) пациенти в групата на лечение с комбинацията и 614 (62,1%) пациенти в групата на последователно лечение.

24-седмично рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 449 пациенти, за оценка на ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с постоянна доза базален или смесен инсулин (средна дневна доза от 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин сигнификантно понижава HbA_{1c} спрямо плацебо. В общата популация коририраната спрямо плацебо разлика в средното понижение на HbA_{1c} при средна изходната стойност на HbA_{1c} 8,8%, е -0,72%. В подгрупите, лекувани с инсулин, със или без съпътстващ прием на метформин, коририраното спрямо плацебо средно понижение на HbA_{1c} е съответно -0,63% и -0,84%. Честотата на хипогликемия в общата популация е 8,4% и 7,2%, съответно в групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемащи вилдаглиптин, не се наблюдава повишаване на теглото, докато при приемащите плацебо се наблюдава понижение на теглото (-0,7 kg).



В друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал захарен диабет тип 2, при които не е постигнат адекватен контрол с лечението с инсулин (кратко и бързодействащ, средна инсулинова доза от 80 IU/дневно), средното понижение на HbA_{1c} при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулина е статистически значимо по-голямо, отколкото при комбинацията плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата на вилдаглиптин, отколкото в плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

Сърдечно-съдов риск

Проведен е мета-анализ на независимо и проспективно определените сърдечно-съдови нежелани събития от 37 фаза III и IV клинични изпитвания при монотерапия и комбинирана терапия, с продължителност над 2 години (средна експозиция 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за сравнителните продукти), който показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с повишаване на сърдечно-съдовия риск спрямо сравнителните продукти. Съставната крайна точка на предварително определените големи сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events – MACE), включително миокарден инфаркт, инсулт или смърт поради сърдечно-съдова причина, е подобна при вилдаглиптин спрямо комбинирани активни и плацебо сравнителни продукти [Относителен риск по Mantel–Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE настъпва при 83 от 9 599 (0,86%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин и при 85 от 7 102 (1,20%) пациенти, лекувани със сравнителен продукт. Оценката на всеки отделен компонент на MACE не показва повишен риск (подобен M-H RR). Събития с потвърдена сърдечна недостатъчност (CH), дефинирана като CH, изискваща хоспитализация, или новопоявила се CH, се съобщават при 41 (0,43%) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 32 (0,45%) от пациентите, лекувани със сравнителен продукт M-H RR 1,08 (95 CI 0,68-1,70).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вилдаглиптин в комбинация с метформин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фиксирана комбинация вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид

Абсорбция

Доказана е биеквивалентност между комбинацията с фиксирани дози на вилдаглиптин/метформин хидрохлорид при три различни концентрации (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg и 50 mg/1 000 mg) спрямо комбинация от отделни таблетки вилдаглиптин и метформинов хидрохлорид в съответстващите дози.

Храната не повлиява степента и скоростта на абсорбция на вилдаглиптин от фиксираната комбинация вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид. Скоростта и степента на абсорбция на метформин от вилдаглиптин/метформин хидрохлорид 50 mg/1 000 mg се понижават, когато се прилага едновременно с храна, което се отразява в понижаване на C_{max} с 26%, AUC с 7% и забавяне на достигането на T_{max} (2,0 до 4,0 часа).

Последващото изложение отразява фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества в Пернуви Комби.

Вилдаглиптин

Абсорбция

След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо с максимална плазмена концентрация, наблюдавана на 1,7 час. Храната слабо забавя времето за достигане на максималната плазмена концентрация до 2,5 часа, но не повлиява общата експозиция (AUC). Приложението на вилдаглиптин с храна води до понижаване на C_{max} (19%) спрямо приложението



на гладно. Степента на промяна, обаче, не е клинично значима, така че вилдаглиптин може да се прилага със или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

Разпределение

Свързването на вилдаглиптин с плазмените протеини е слабо (9,3%) и вилдаглиптин се разпределя поравно между плазмата и еритроцитите. Средния обем на разпределение на вилдаглиптин в стационарно състояние след интравенозно приложение (V_{ss}) е 71 литра, което предполага екстраваскуларно разпределение.

Биотрансформация

Метаболизмът е основния път на елиминиране на вилдаглиптин при хора, което се отнася за 69% от дозата. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на цианогрупата, съставлява 57% от дозата, последван от продукт на амидна хидролиза (4% от дозата). DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин, което се основава на *in vivo* проучване, в което са използвани плъхове с дефицит на DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира от CYP 450 ензимите до степен, която може да бъде определена. Следователно, не се очаква метаболитният клирънс на вилдаглиптин да се повлияе от едновременното приложение с CYP 450 инхибитори и/или индуктори. *In vitro* проучванията показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира ензимите на CYP 450. Ето защо, няма вероятност вилдаглиптин да повлиява метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарства, метаболизирани от CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминиране

След перорално приложение на [^{14}C] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се екскретира в урината и 15% от дозата се открива във фецеса. Бъбречната екскреция на непроменения вилдаглиптин съставлява 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение на здрави индивиди, общият плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин са съответно 41 и 13 l/час. Средният елиминационен полуживот след интравенозно приложение е приблизително 2 часа. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

Линейност/нелинейност

C_{max} на вилдаглиптин и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) се повишават приблизително дозопропорционално в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Характеристики при пациентите

Пол: не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при здрави индивиди от мъжки и женски пол в широк диапазон на възраст и индекс на телесна маса (ИТМ). Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от пола.

Възраст: при здрави индивиди в старческа възраст (≥ 70 години), общата експозиция на вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) се увеличава с 32%, с 18% се повишава максималната плазмена концентрация в сравнение със здрави млади индивиди (18-40 години). Счита се, обаче, че тези промени не са клинично значими. Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

Чернодробно увреждане: при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Plugh A-C) няма клинично значими промени (максимум ~30%) при експозицията на вилдаглиптин.

Бъбречно увреждане: при индивиди с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане общата експозиция на вилдаглиптин се увеличава (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) и общият телесен клирънс намалява в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция.

Етническа група: ограничените данни предполагат, че расата не оказва голямо влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.



Метформин

Абсорбция

След перорален прием на метформин, максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига след около 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин от 500 mg при здрави индивиди е приблизително 50-60%. След перорален прием, неабсорбираната част, която се установява във фецеса е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаща и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин не е линейна. При обичайните дози на метформин и схеми на прилагане, стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 24-48 часа и по принцип е под 1 $\mu\text{g/ml}$. В контролирани клинични проучвания максималната плазмена концентрация на метформин (C_{max}) не надвишават 4 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимални дози.

Храната слабо забавя и намалява степента на абсорбция на метформин. След приложение на доза от 850 mg максималната плазмена концентрация е с 40% по-ниска, AUC е намалена с 25% и времето за достигане на максимална плазмена концентрация е удължено с 35 минути. Не е ясна клиничната значимост на това намаление.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Средният обем на разпределение (V_d) варира между 63 и 276 литра.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не се установяват метаболити.

Елиминиране

Метформин се елиминира чрез бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорален прием, привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа. При увредена бъбречна функция, бъбречният клирънс е намален пропорционално на креатининовия клирънс и поради това елиминационният полуживот е удължен, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При животни са проведени експериментални проучвания с продължителност до 13 седмици с комбинацията от вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид. Не са установени нови прояви на токсичност с тази комбинация. Следващите данни са установени в проучвания, проведени с вилдаглиптин и метформин поотделно.

Вилдаглиптин

При кучета се наблюдава удължаване на интракардиалното провеждане при доза, при която няма ефект - от 15 mg/kg (7-пъти над експозицията при хора въз основа на C_{max}).

Кумулиране на пенести алвеоларни макрофаги в белите дробове се наблюдава при плъхове и мишки. Дозата, при която не се наблюдава подобен ефект при плъхове е 25 mg/kg (5-пъти над експозицията при хора въз основа на AUC) и mg/kg при мишки (142-пъти над експозицията при хора).

Стомашно-чревните симптоми, особено кашави изпражнения, изпражнения със слуз и кръв при по-високи дози кръв в изпражненията, са наблюдавани при кучета. Ниво, при което не се наблюдава ефект не е установено.



Вилдаглиптин не е мутагенен при конвенционалните *in vitro* и *in vivo* изследвания за генотоксичност.

Проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове не дава данни за нарушения във фертилитета, репродукцията или ранното ембрионално развитие в резултат на лечението с вилдаглиптин. Ембриофеталната токсичност е оценявана при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра се наблюдава при плъхове, свързана с намалени параметри на телесното тегло на майчиния организъм с доза, при която няма ефект-от 75 mg/kg (10-пъти над експозицията при хора). При зайци, намалено телесно тегло и промени на скелета, показателни за забавяне в развитието, са отбелязани само при наличието на тежка токсичност за майчиния организъм с доза, при която няма ефект-от 50 mg/kg (9 пъти над експозицията при хора). При плъхове е проведено пре- и постнатално проучване за развитие. Находки се наблюдават само във връзка с токсичност при майчиния организъм при ≥ 150 mg/kg и включват преходно намаляване на телесното тегло и намалена двигателна активност в F1 поколението. Двугодишно проучване за карциногенност е проведено при плъхове при перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимално препоръчителната доза). Не се наблюдава повишена честота на туморите, свързана с вилдаглиптин. Друго двугодишно проучване за карциногенност е проведено при мишки с перорални дози до 1 000 mg/kg. Повишената честота на аденокарцином на гърдата и хемангиосарком се наблюдава при доза, при която няма ефект, съответно от 500 mg/kg (59 пъти експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти експозицията при хора). Счита се, че повишената честота на тези тумори при мишки не представлява значим риск за хората, въз основа на липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и основния му метаболит, появата на туморите само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при която са наблюдавани туморите.

В 13-седмично проучване за токсичност при маймуни макаци, кожни лезии са отбелязани при дози ≥ 5 mg/kg/ден. Те се локализируют винаги по крайниците (ръцете, ходилата, ушите и опашката). При 5 mg/kg/ден (приблизителен еквивалент на AUC експозицията при хора при доза 100 mg) са наблюдавани само мехури. Те са обратими независимо от това, че лечението е продължено и не са свързани с хистопатологични аномалии. Напукана кожа, лющеща се кожа, струпей и рани на опашката с корелиращи хистопатологични промени са наблюдавани при дози ≥ 20 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти AUC експозицията при хора при доза 100 mg). Некротични лезии на опашката се наблюдават при ≥ 80 mg/kg/ден. Кожните лезии не са обратими при маймуни лекувани с 160 mg/kg/ден по време на 4-седмичния възстановителен период.

Метформин

Неклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910, 6 cps
Титанов диоксид (E171)
Коповидон
Полидекстроза



Макрогол 3350
Жълт железен оксид (E172)
Средноверижни триглицериди

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОПА/Алуминиев/PVC-Алуминиев блистер.

Видове опаковки:

Блистерни опаковки: 10, 12, 30, 60, 100 и 180 филмирани таблетки
Комбинирани опаковки, съдържащи 60 (2 опаковки по 30) филмирани таблетки.
Перфорирани еднородови блистерни опаковки 30 x 1 и 60 x 1 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20190125 (50 mg/850 mg)
Per. № 20190126 (50 mg/1000 mg)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14.05.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

