

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диптивил Дуо 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Диптивил Дуо 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Diptivil Duo 50 mg/850 mg film-coated tablets
Diptivil Duo 50 mg/1000 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250180/81
Разрешение №	68007-8, 30-05-2025
ВГ/МА/МР	✓
Одобрение №	✓

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформин хидрохлорид (съответстващи на 663 mg метформин).

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин и 1000 mg метформин хидрохлорид (съответстващи на 780 mg метформин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Диптивил Дуо 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Жълта, елипсовидна, филмирана таблетка, с приблизителни размери 20 x 8 mm, с вдлъбнато релефно обозначение „М“ от едната страна и „V12“ от другата страна.

Диптивил Дуо 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Тъмножълта, елипсовидна, филмирана таблетка, с приблизителни размери 21 x 8 mm, с вдлъбнато релефно обозначение „М“ от едната страна и „V13“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вилдаглиптин е показан като допълнение към диетата и физическите упражнения за подобряване на гликемичния контрол при възрастни с диабет тип 2:

- при пациенти, при които контролът с метформин хидрохлорид сам по себе си е недостатъчен.
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията от вилдаглиптин и метформин хидрохлорид, като отделни таблетки.
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (виж секции 4.4, 4.5 и 5.1 за налични данни относно различни комбинации).

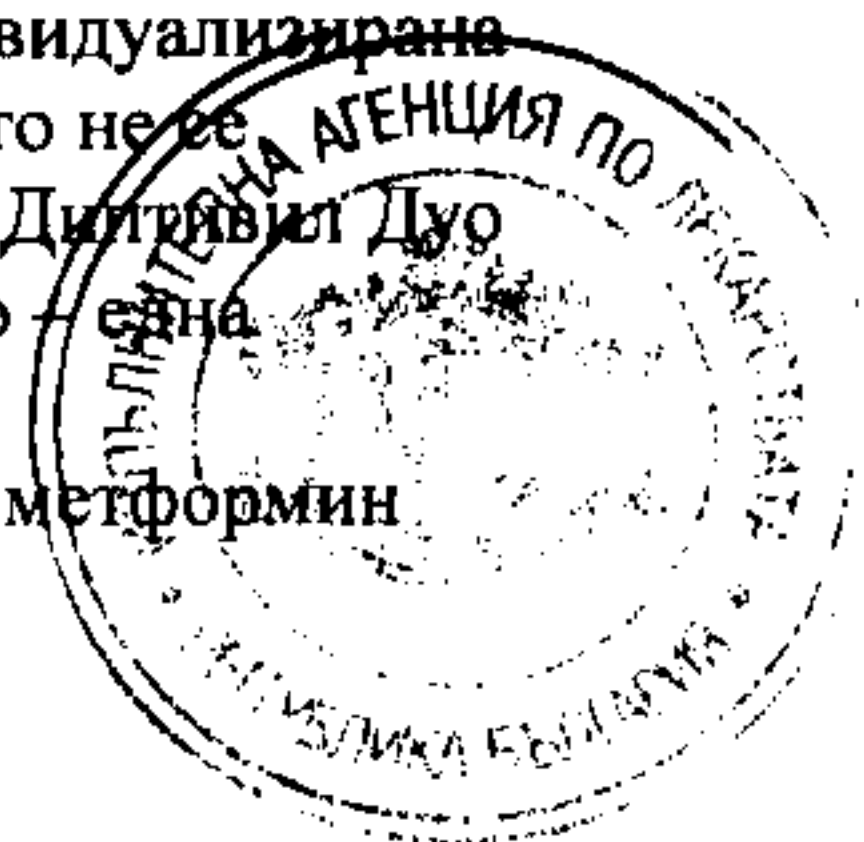
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Дозата на антихипергликемичната терапия с Диптивил Дуо трябва да бъде индивидуализирана въз основа на настоящия режим на пациента, ефективността и поносимостта, като не се превишава максималната препоръчителна дневна доза от 100 mg вилдаглиптин. Диптивил Дуо може да се започне с таблетки 50 mg/850 mg или 50 mg/1000 mg два пъти дневно – една таблетка сутрин и една вечер.

- При пациенти с недостатъчен контрол при максимално поносимата доза метформин като монотерапия:



Началната доза на Диптивил Дуо трябва да осигури вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата метформин, която вече се приема.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с максималната поносима доза метформин, прилаган като монотерапия:
Диптивил Дуо трябва да се започне в доза, съответстваща на вилдаглиптин и метформин, приемана до момента.
- При пациенти с недостатъчен контрол при двойна комбинация от метформин и сулфонилурейно производно:
Дозите на Диптивил Дуо трябва да осигурят вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на вече приеманата. Когато Диптивил Дуо се използва в комбинация със сулфонилурейно производно, може да се обмисли по-ниска доза на сулфонилурейта, за да се намали риска от хипогликемия.
- При пациенти с недостатъчен контрол при двойна комбинирана терапия с инсулин и максимално поносимата доза метформин:
Дозата на Диптивил Дуо трябва да осигури вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на вече приеманата.

Безопасността и ефективността на вилдаглиптин и метформин 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 при пациентите в старческа възраст има тенденция към намалена бъбречна функция. При пациентите в старческа възраст, приемащи Диптивил Дуо, бъбречната функция трябва редовно да се контролира (вижте точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане:

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

Максималната дневна доза метформин трябва да бъде разделена на 2–3 дневни приема.

Факторите, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вижте точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани преди започване на лечение с метформин при пациенти с GFR <60 ml/min.

Ако няма подходяща концентрация на Диптивил Дуо, трябва да се използват отделни монокомпоненти вместо фиксираната дозова комбинация.



GFR (ml/min)	метформин	вилдаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3000 mg. Може да се обмисли намаляване на дозата във връзка с намаляване на бъбречната функция.	Без корекция на дозата.
45-59	Максималната дневна доза е 2000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	
<30	Метформин е противопоказан.	

Чернодробно увреждане

Диптивил Дуо не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане, включително тези с нива на аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) преди лечението > 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН) (вижте точки 4.3, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Диптивил Дуо не се препоръчва за употреба при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на Диптивил Дуо при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Приемът на Диптивил Дуо по време на хранене или непосредствено след хранене може да намали стомашно-чревните симптоми, свързани с метформин (вижте също точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1

- всеки вид остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза);
- диабетна прекома;
- тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/min) (виж точка 4.4);
- остри състояния с потенциал да променят бъбречната функция, като:
 - o дехидратация,
 - o тежка инфекция,
 - o шок,
 - o интраваскуларно приложение на йодсъдържащи контрастни вещества (виж точка 4.4).

Остри или хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като:

- o сърдечна или дихателна недостатъчност;
- o скорошен миокарден инфаркт;
- o шок;
- чернодробно увреждане (виж точки 4.2, 4.4 и 4.8);
- остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- кърмене (виж точка 4.6).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи указания

Вилдаглиптин/метформин не е заместител на инсулина при пациенти, които се нуждаят от инсулин, и не трябва да се използва при пациенти с диабет тип 1.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често възниква при остро влошаване на бъбречната функция, кардиореспираторни заболявания или сепсис. Натрупването на метформин при остро влошаване на бъбречната функция увеличава риска от лактатна ацидоза.

При дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) метформин трябва временно да бъде прекратен и се препоръчва консултация с лекар.

Лекарствени продукти, които могат остро да влошат бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС), трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза включват прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и състояния, свързани с хипоксия, както и едновременното използване на лекарства, които могат да причинят лактатна ацидоза (виж 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.

Прилагане на йодсъдържащи контрастни вещества

Интравенозното приложение на йодсъдържащи контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупване на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да бъде спрял преди или в момента на изследването и да не бъде възобновяван по-рано от 48 часа след него, при условие че бъбречната функция е повторно оценена и е стабилна (виж точки 4.2 и 4.5).

Бъбречна функция

GFR трябва да бъде оценена преди започване на лечението и редовно след това (виж точка 4.2). Метформин е противопоказан при пациенти с $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ и трябва временно да бъде спрял при състояния, които променят бъбречната функция (виж точка 4.3).

Съпътстващи лекарствени продукти, които могат да повлияят бъбречната функция, да причинят значителни хемодинамични промени или да инхибират бъбречния транспорт и да увеличат системната експозиция на метформин, трябва да се използват с повишено внимание (виж точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на АЛАТ и/или АСАТ преди започване на лечението > 3 пъти ГГН, не трябва да бъдат лекувани с Вилдаглиптин/Метформинов хидрохлорид (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).



Мониторинг 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 стойностите на изследванията за чернодробна функция (ИЧФ) се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. Преди започване на лечението с вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид трябва да се проведат ИЧФ, за да се знае какви са изходните нива при пациента. По време на лечението с вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид, 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 правят често, докато отклоненията се върнат към нормалните стойности. Ако покачането на АСАТ или АЛАТ >3 пъти ГГН, персистира, се препоръчва преустановяване на лечението с вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид. Пациентите, които развият иктер или други признаци, предполагащи нарушена чернодробна функция, трябва да прекратят лечението си с вилдаглиптин/метформинов хидрохлорид.

Нарушения на кожата

Кожни лезии, включително поява на мехури и улцерации по крайниците на маймуни се съобщават при приложение на вилдаглиптин в неклинични проучвания за токсичност (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 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 подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за прекаран остър панкреатит.

Хипогликемия

Известно е, че сулфанилуреите може 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 риска от възникване на хипогликемия.

Операция

Метформин трябва да бъде спрял при хирургични интервенции с 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 формални проучвания за взаимодействие с вилдаглиптин/метформин. Следните твърдения отразяват наличната информация за отделните активни вещества.



Вилдаглиптин

Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействия с едновременно прилагани лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на ензимите на цитохром Р (CYP) 450 и не ги инхибира или индуцира, малко вероятно е да взаимодейства с активни вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Резултати от клинични проучвания, проведени с пероралните антидиабетни лекарства пиоглитазон, метформин и глибурид в комбинация с вилдаглиптин, показват липса на клинично значими фармакокинетични взаимодействия в целевата популация.

Проучвания за лекарствени взаимодействия с дигоксин (субстрат на Р-гликопротеин) и варфарин (субстрат на CYP2C9) при здрави индивиди показват липса на клинично значими фармакокинетични взаимодействия след едновременна употреба с вилдаглиптин.

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави индивиди са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. В тези проучвания не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия след едновременна употреба с вилдаглиптин. Това обаче, не е установено за прицелната популация.

Комбинация с АСЕ инхибитори

Може да има повишен риск от ангиоедем при пациенти, които едновременно приемат АСЕ инхибитори (виж точка 4.8).

Както и при други перорални антидиабетни лекарствени продукти, хипогликемичният ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включително тиазиди, кортикостероиди, тиреоидни продукти и симпатикомиметици.

Метформин

Комбинации, които не се препоръчват:

Алкохол

Инттоксикацията с алкохол е свързана с повишен риск от лактатна ацидоза, особено при случаи на гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност.

Йодсъдържащи контрастни вещества

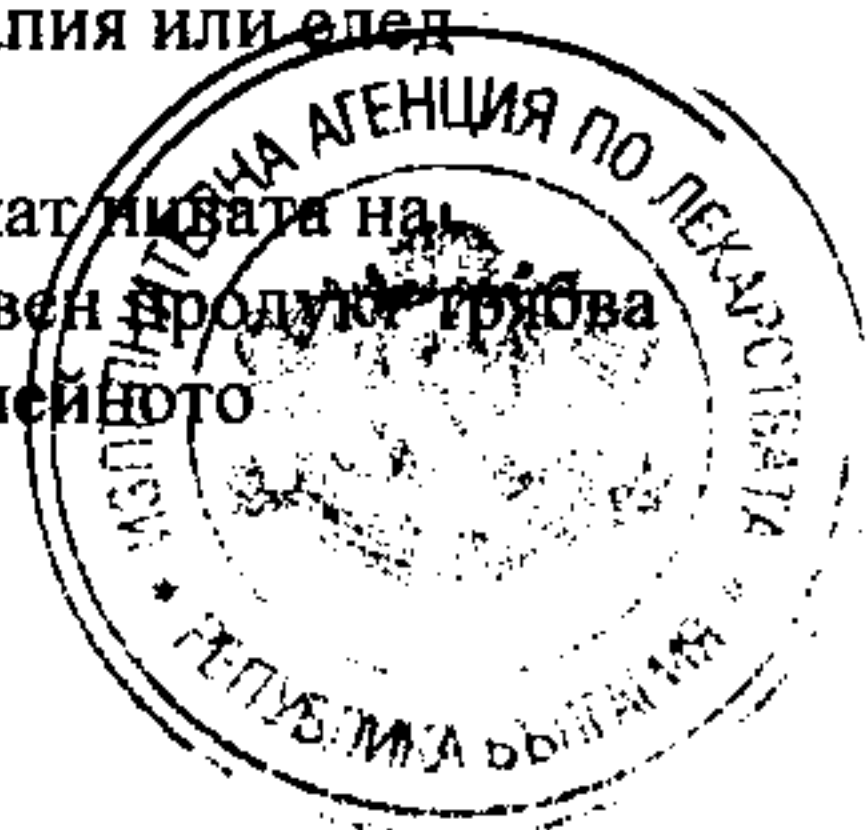
Метформин трябва да бъде спрял преди или в момента на изследването и да не се възобновява по-рано от 48 часа след него, при условие че бъбречната функция е повторно оценена и е стабилна (виж точки 4.2 и 4.4).

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да увредят бъбречната функция и да повишат риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа II (COX II), АСЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин II рецептори и диуретици, особено бримкови диуретици. При започване или използване на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно наблюдение на бъбречната функция.

Глюкокортикоиди, бета-2-агонисти и диуретици имат вътрешно присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се провежда по-често мониториране на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на вилдаглиптин/метформин може да се коригира по време на съпътстваща терапия или след нейното прекратяване.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращи ензими (АСЕ) могат да понижат нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се коригира по време на терапията с другия лекарствен продукт или след нейното прекратяване.



Едновременна употреба на лекарствени продукти, които влияят на общите бъбречни тубуларни транспортни системи

Лекарства, които влияят на бъбречните тубуларни транспортни системи, участващи в бъбречното елиминиране на метформин (например инхибитори на органичния катионен транспортер-2 [ОСТ2]/екструзия на многолекарствени и токсични вещества [МАТЕ], като ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), могат да повишат системната експозиция на метформин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на вилдаглиптин и метформин при бременни жени. Проучвания с вилдаглиптин при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози. Проучванията с метформин при животни не показват репродуктивна токсичност. Проучванията с вилдаглиптин и метформин, проведени при животни, не са показали доказателства за тератогенност, но са наблюдавани фетотоксични ефекти при токсични дози за майката (виж точка 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Вилдаглиптин/метформин не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Проучвания при 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 малки количества. Поради потенциалния риск от хипогликемия при новородени, свързан с метформин, и липсата на данни за вилдаглиптин при хора, вилдаглиптин/метформин не трябва да се използва по време на кърмене (виж точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта върху фертилитета при хора за вилдаглиптин и метформин (виж 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. Пациенти, които могат да изпитат замаяване като нежелана реакция, трябва да избягват шофиране на превозни средства или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данни за безопасност са получени от общо 6197 пациенти с експозиция на вилдаглиптин/метформин в рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания. От тях 3698 пациенти получават вилдаглиптин/метформин, а 2 499 пациенти получават плацебо/метформин.

Не са провеждани терапевтични клинични проучвания с вилдаглиптин/метформин. Въпреки това е демонстрирана биоеквивалентност на вилдаглиптин/метформин с едновременно прилагане на вилдаглиптин и метформин (виж точка 5.2).

Повечето нежелани реакции са били леки и преходни, без да изискват прекратяване на лечението. Не е установена връзка между нежеланите реакции и възрастта, етническата принадлежност, продължителността на експозицията или дневната доза. Употребата на вилдаглиптин е свързана с риск от развитие на панкреатит. Лактатна ацидоза е докладвана след употреба на метформин, особено при пациенти с подлежащи бъбречни нарушения (виж точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, докладвани при пациенти, които са получавали вилдаглиптин в двойно-



слепи клинични проучвания като монотерапия и в комбинирана терапия, са изброени по-долу според системено-органен клас и абсолютна честота. Честотите са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); неизвестни (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка честотна група нежеланите реакции са представени в низходящ ред на сериозност.

Таблица 1

Нежелани реакции, докладвани при пациенти, които са получавали вилдаглиптин и метформин (като моно-компоненти или като фиксирана комбинация), или в комбинация с други антидиабетни лечения, в клинични проучвания и в постмаркетингов опит.

Системо-органен клас – нежелана реакция	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 В 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
Метеоризъм	Чести
Запек	Чести
Коремна болка, включително в горната част	Чести
Панкреатит	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	
Хепатит	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Сърбеж – пруритус	Чести
Обрив	Чести
Хиперхидроза	Чести
Дерматит	Чести
Еритема	Нечести
Уртикария	Нечести
Ексфолиативни и булозни кожни лезии, включително булозен пемфигOID	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
Периферен оток	Нечести
Умора	Нечести



Втрисане	Нечести
Изследвания	
Абнормни чернодробни функционални тестове	Нечести

*Нежелани реакции, докладвани при пациенти, които са приемали метформин като монотерапия и които не са били наблюдавани при пациенти, приемащи фиксирана комбинация вилдаглиптин + метформин. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на продукта за метформин.

†На база постмаркетингов опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Вилдаглиптин

Чернодробна недостатъчност

Редки случаи на чернодробна дисфункция (включително хепатит) са докладвани при вилдаглиптин. В тези случаи пациентите обикновено са били безсимптомни, без клинични последици, и чернодробната функция се е нормализирала след прекратяване на лечението. Според данни от контролирани проучвания за монотерапия и добавена терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишения на ALT или AST ≥ 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) (класифицирани като налични при поне две последователни измервания или при последното посещение по време на лечението) е била 0,2%, 0,3% и 0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и всички компаратори. Тези повишения на трансаминазите обикновено са били безсимптомни, неприявяващи прогресия и не са били свързани с холестаза или жълтеница.

Ангиноедем

Редки случаи на ангиоедем са докладвани при вилдаглиптин със сходна честота като при контролните групи. По-голямата част от случаите са докладвани, когато вилдаглиптин е прилаган в комбинация с ACE инхибитор. Повечето от тези събития са били леки и отзвучават при продължаващо лечение с вилдаглиптин.

Хипогликемия

Хипогликемията е била нечеста при употребата на вилдаглиптин (0,4%) като монотерапия в сравнителни контролирани проучвания с активен компаратор или плацебо (0,2%). Не са докладвани тежки или сериозни случаи на хипогликемия. При добавяне към метформин, хипогликемия е настъпила при 1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин, и при 0,4% от пациентите, лекувани с плацебо. При добавяне на пиоглитазон, хипогликемия е настъпила при 0,6% от пациентите с вилдаглиптин и 1,9% от тези с плацебо. При добавяне на сулфонилурейни производни, хипогликемия е настъпила при 1,2% от пациентите с вилдаглиптин и 0,6% от тези с плацебо. При добавяне на сулфонилурейни производни и метформин, хипогликемия е настъпила при 5,1% от пациентите с вилдаглиптин и 1,9% от тези с плацебо. При пациенти, приемащи вилдаглиптин в комбинация с инсулин, честотата на хипогликемия е била 14% за вилдаглиптин и 16% за плацебо.

Метформин

Намалена абсорбция на витамин B12

Много рядко е наблюдавана намалена абсорбция на витамин B12 с понижени серумни нива при пациенти, лекувани дългосрочно с метформин. Препоръчва се да се обмисли такава етиология, ако пациентът проявява мегалобластна анемия.

Чернодробна функция

Докладвани са изолирани случаи на нарушения в чернодробните функционални тестове или хепатит, които се разрешават след прекратяване на метформин.

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревните нежелани реакции най-често се появяват при започване на терапията и в



повечето случаи отшумяват спонтанно. За да се предотвратят тези реакции, се препоръчва метформин да се приема в 2 дневни дози по време на или след хранене. Постепенното увеличаване на дозата също може да подобри поносимостта от страна на стомашно-чревния тракт.

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, България

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма налични данни за предозиране с вилдаглиптин и метформин

Вилдаглиптин

Информацията за предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми

Информация за възможните симптоми на предозиране с вилдаглиптин е взета от проучване за поносимост с увеличаващи се дози при здрави доброволци, на които е прилаган вилдаглиптин в продължение на 10 дни. При доза от 400 mg са регистрирани три случая на мускулна болка, както и отделни случаи на лека и преходна парестезии, треска, отоци и временно повишение на нивата на липаза. При доза от 600 mg един субект е получил отоци на стъпалата и ръцете, както и повишения в нивата на креатин фосфокиназа (СРК), АСАТ, С-реактивен протеин (CRP) и миоглобин. При трима други участници са наблюдавани отоци на стъпалата, като в два от случаите е имало парестезии. Всички симптоми и лабораторни отклонения са отшумяли без лечение след прекратяване на приложението на изследвания лекарствен продукт.

Метформин

Предозиране с високи дози метформин (или съпътстващ риск от лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която представлява медицинско спешно състояние и трябва да се лекува в болнични условия.

Лечение

Най-ефективният метод за отстраняване на метформин е хемодиализата. Въпреки това, вилдаглиптин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа, но основният му хидролитичен метаболит (LAY 151) може. Препоръчва се поддържащо лечение.

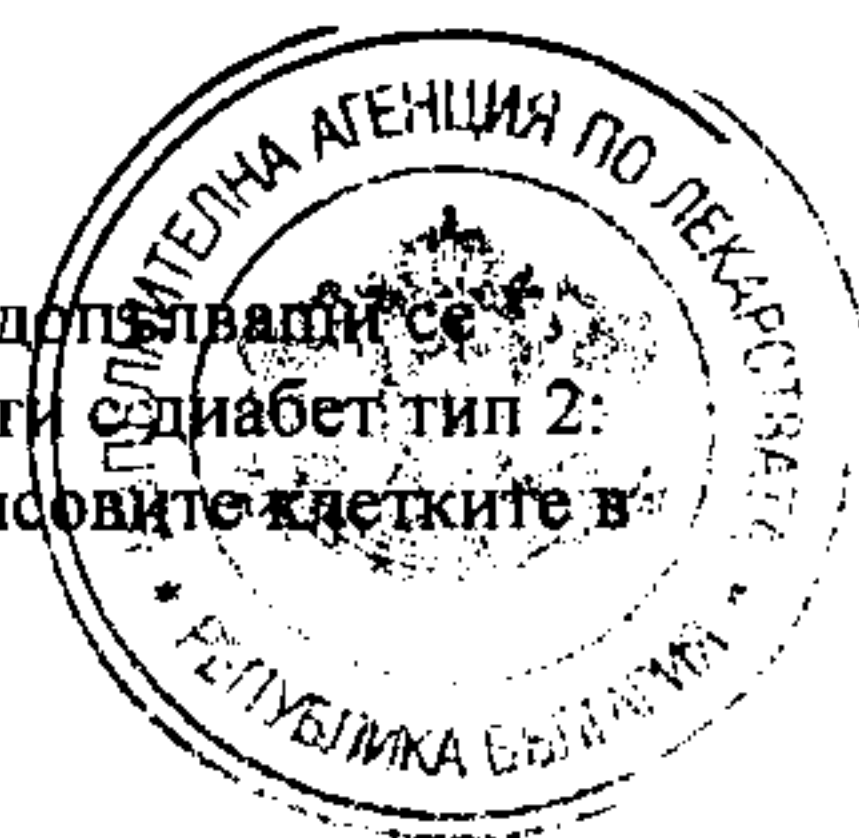
5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, комбинации от перорални лекарства за понижаване на кръвната захар, АТС код: A10BD08

Механизъм на действие

Вилдаглиптин/метформин комбинира две антихипергликемични средства с допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: вилдаглиптин, член на класа лекарствени продукти, стимулиращи лангерхансовите клетки в панкреаса и метформин хидрохлорид, представител на класа бигваниди.



Вилдаглиптин е мощен и селективен инхибитор на дипептидил-пептидаза-4 (DPP-4).
Метформин действа главно чрез намаляване на ендогенната чернодробна продукция на глюкоза.

Фармакодинамични ефекти

Вилдаглиптин

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

Приложението на вилдаглиптин води до бързо и пълно инхибиране на DPP-4 активността, което увеличава ендогенните нива на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP както на гладно, така и след хранене. При пациенти без диабет

Чрез повишаване на нивата на инкретиновите хормони вилдаглиптин подобрява чувствителността на бета клетките към глюкоза, което води до подобрена глюкозо-зависима секреция на инсулин. Лечението с вилдаглиптин (50–100 mg дневно) при пациенти с диабет тип 2 значително подобрява маркерите за функцията на бета клетките, включително HOMA-β, съотношението проинсулин/инсулин и реакцията на бета клетките по време на тестове с често вземане на проби след хранене. При пациенти, които нямат диабет (нормогликемия), вилдаглиптин не стимулира секрецията на инсулин и не намалява нивото на кръвната захар.

Освен това, чрез увеличаване на нивата на GLP-1, вилдаглиптин повишава чувствителността на алфа клетките към глюкоза, което води до по-добра регулация на секрецията на глюкагон.

Повишаването на инкретиновите хормони в условията на хипергликемия води до засилено увеличаване на съотношението инсулин/глюкагон и намаляване продукцията на глюкоза от черния дроб, както на гладно, така и след нахранване, с което се намалява гликемията.

Ефектът от повишените GLP-1 нива, свързан със забавяне на изпразването на стомаха, не се наблюдава при лечение с вилдаглиптин.

Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, намаляващ както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира секрецията на инсулин и поради това не причинява хипогликемия или увеличаване на теглото.

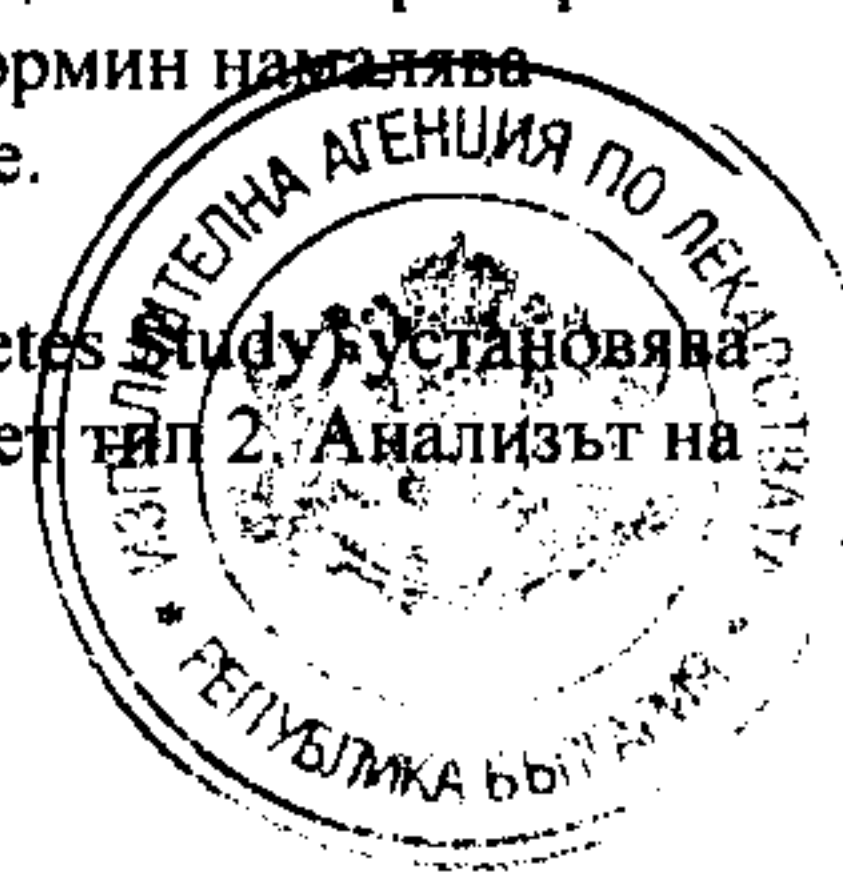
Метформин упражнява ефектите си чрез три механизма:

- 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 синтеза на вътреклетъчен гликоген и увеличава капацитета за транспорт на глюкоза чрез специфични мембранни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

При хора, независимо от действието му върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози в контролирани клинични проучвания със средна и дългосрочна продължителност: метформин намалява серумните нива на общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите.

Проспективното рандомизирано проучване UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) установява дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при диабет тип 2. Анализът на



результатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от диета, показва:

- Значително намаление на абсолютния риск от усложнения, свързани с диабета: (29,8 събития/1000 пациенто-години) в групата с метформин срещу (43,3 събития/1000 пациенто-години) при диета ($p=0,0023$) и (40,1 събития/1000 пациенто-години) в групите с монотерапия със сулфонилурейни препарати или инсулин ($p=0,0034$).
- Значително намаление на абсолютния риск от смъртност, свързана с диабет: (7,5 събития/1000 пациенто-години) при метформин срещу (12,7 събития/1000 пациенто-години) при диета ($p=0,017$).
- Значително намаление на абсолютния риск от обща смъртност: (13,5 събития/1000 пациенто-години) при метформин срещу (20,6 събития/1000 пациенто-години) при диета ($p=0,011$).
- Значително намаление на абсолютния риск от миокарден инфаркт: (11 събития/1000 пациенто-години) при метформин срещу (18 събития/1000 пациенто-години) при диета ($p=0,01$).

Клинична ефикасност и безопасност

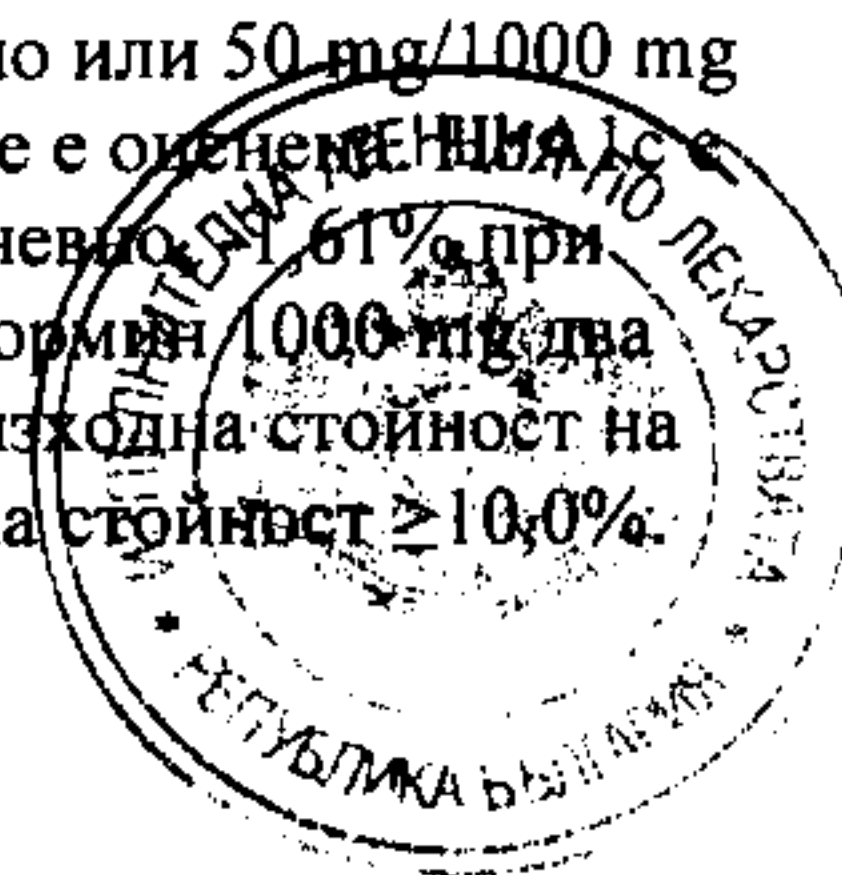
Прибавянето на вилдаглиптин към лечението на пациенти, чийто гликемичен контрол не е задоволителен въпреки монотерапията с метформин, след 6-месечно лечение води до допълнително статистически значимо средно понижаване на стойностите на HbA1c в сравнение с плацебо (разлики между групите от -0,7% до -1,1%, съответно, за вилдаглиптин 50 mg и 100 mg). Процентът на пациентите, които постигат понижаване на стойностите на HbA1c с $\geq 0,7\%$ 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 проучване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти с недостатъчен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средните намаления на HbA1c от изходната стойност от 8,4% са -0,9% с вилдаглиптин и -1,0% с пиоглитазон. При пациентите, лекувани с пиоглитазон, се наблюдава средно увеличение на теглото с +1,9 kg в сравнение с +0,3 kg при пациентите, лекувани с вилдаглиптин.

В клинично проучване с продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg дневно – средна доза за 2 години: 4,6 mg) при пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средните намаления на HbA1c са -0,4% с вилдаглиптин и -0,5% с глимепирид от изходна стойност на HbA1c от 7,3%. Промяната в телесното тегло е -0,2 kg с вилдаглиптин спрямо +1,6 kg с глимепирид. Честотата на хипогликемия е значително по-ниска в групата с вилдаглиптин (1,7%) в сравнение с групата с глимепирид (16,2%). В края на проучването (2 години) стойностите на HbA1c са сходни с изходните и разликите в телесното тегло и честотата на хипогликемията се запазват.

В 52-седмично проучване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза: 229,5 mg) при пациенти с недостатъчен контрол с метформин (доза на метформин при изходно ниво: 1928 mg дневно). След 1 година средните намаления на HbA1c са -0,81% с вилдаглиптин и -0,85% с гликлазид, като е постигната статистическа неинфериорност (95% CI - 0,11 – 0,20). Промяната в телесното тегло е +0,1 kg с вилдаглиптин спрямо увеличение с +1,4 kg с гликлазид.

В 24-седмично проучване ефективността на фиксираната комбинация вилдаглиптин и метформин (постепенно титрирана до доза от 50 mg/500 mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно) като начална терапия при пациенти без предишно лечение е оценена. HbA1c е намален с -1,82% при вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg два пъти дневно, -1,61% при вилдаглиптин/метформин 50 mg/500 mg два пъти дневно, -1,36% при метформин 1000 mg два пъти дневно и -1,09% при вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно от средна изходна стойност на HbA1c от 8,6%. Намалението на HbA1c е по-голямо при пациенти с изходна стойност $\geq 10,0\%$.



24-седмично рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено сред 318 пациенти за оценка на ефективността 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 значително намалява HbA1c в сравнение с плацебо. Коригираната с плацебо средна редукция на HbA1c от изходна стойност 8,8% е -0,76%.

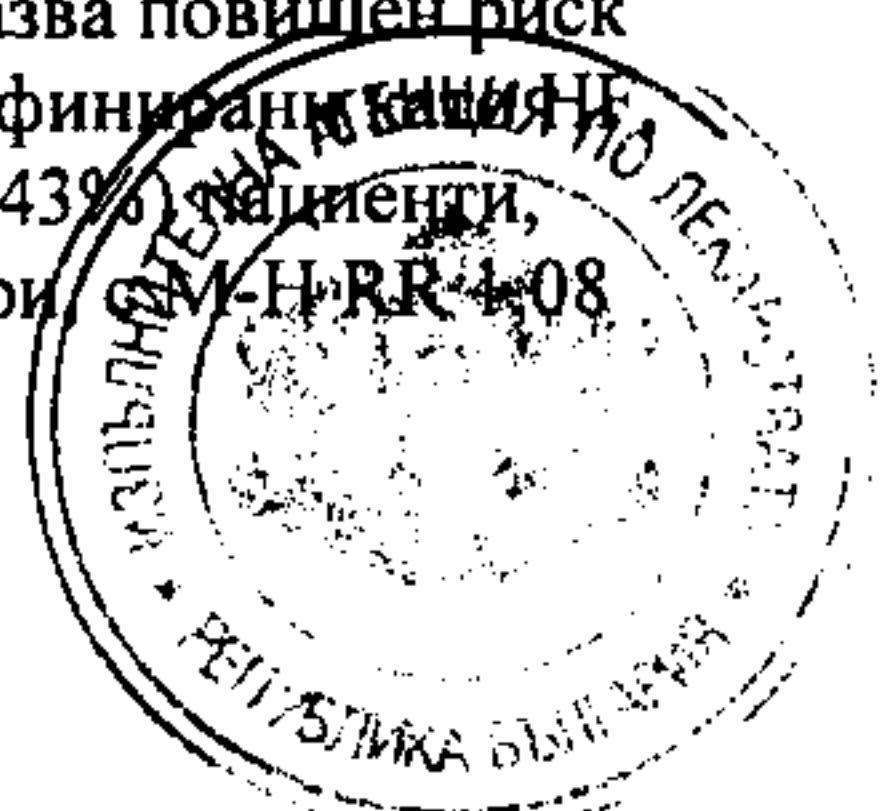
Петгодишно мултицентрово рандомизирано, двойно-сляпо проучване (VERIFY) е проведено при пациенти с диабет тип 2 за оценка на ефекта от ранна комбинирана терапия с вилдаглиптин и метформин (N = 998) спрямо стандартната терапия с начален метформин като монотерапия, последван от комбинация с вилдаглиптин (група със серийно лечение) (N = 1 003) при новодиагностицирани пациенти с диабет тип 2. Комбинацията от вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно плюс метформин води до статистически и клинично значимо относително намаление на риска от „време до потвърден първоначален провал на лечението“ (стойност на HbA1c $\geq 7\%$) в сравнение с монотерапията с метформин при пациенти без предишно лечение за диабет тип 2 за периода от 5 години (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Честотата на първоначалния провал на лечението (HbA1c $\geq 7\%$) е 429 (43,6%) пациенти в групата с комбинирано лечение и 614 (62,1%) пациенти в групата със серийно лечение.

24-седмично рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено сред 449 пациенти за оценка на ефективността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация със стабилна доза базален или смесен инсулин (средна дневна доза 41 единици), с едновременно използване на метформин (N=276) или без едновременно използване на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин значително намалява HbA1c в сравнение с плацебо. За цялата популация коригираната с плацебо средна редукция от изходна стойност на HbA1c 8,8% е -0,72%. В подгрупите, лекувани с инсулин със или без едновременно използване на метформин, коригираната с плацебо средна редукция на HbA1c е съответно -0,63% и -0,84%.

Честотата на хипогликемия за цялата популация е 8,4% в групата с вилдаглиптин и 7,2% в групата с плацебо. Пациентите, получаващи вилдаглиптин, не изпитват увеличение на теглото (+0,2 kg), докато тези, които получават плацебо, показват намаление на теглото (-0,7 kg). Друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал диабет тип 2, недостатъчно контролиран с инсулин (краткодействащ и дългодействащ, средна дневна доза инсулин 80 IU/ден), показва, че средното намаление на HbA1c при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулин е статистически значимо по-голямо в сравнение с плацебо плюс инсулин (0,5% срещу 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата с вилдаглиптин в сравнение с групата с плацебо (22,9% срещу 29,6%).

Сърдечно-съдов риск

Мета-анализ на независимо и проспективно оценени сърдечно-съдови събития от 37 клинични проучвания фаза III и IV, включващи монотерапия и комбинирана терапия с продължителност до над 2 години (средна експозиция 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за компараторите), показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с повишен сърдечно-съдов риск в сравнение с компараторите. Композитният краен показател, включващ големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE), като остър миокарден инфаркт, инсулт или сърдечно-съдова смърт, е сходен за вилдаглиптин и комбинираните активни и плацебо компаратори [Mantel-Haenszel коефициент на риск (M-H RR) 0,82 (95% CI 0.61-1.11)]. Голямо неблагоприятно сърдечно-съдово събитие (MACE) е настъпило при 83 от 9,599 (0.86%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин, и при 85 от 7,102 (1.20%) пациенти, лекувани с компаратори. Оценката на всеки индивидуален компонент на MACE не показва повишен риск (сходен M-H RR). Потвърдени събития на сърдечна недостатъчност (HF), дефинирани като изискваща хоспитализация или новопоявила се HF, са докладвани при 41 (0,43%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин, и при 32 (0,45%) пациенти, лекувани с компаратори (95% CI 0,68-1,70).



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултати от проучвания с вилдаглиптин в комбинация с метформин за всички подгрупи на педиатричната популация с диабет тип 2 (виж точка 4.2 за информация относно употребата при деца).

5.2 Фармакокинетични свойства

Вилдаглиптин/метформин

Абсорбция

Биеквивалентност е демонстрирана между вилдаглиптин/метформин при три дозови комбинации (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg и 50 mg/1000 mg) и свободната комбинация от вилдаглиптин и метформин хидрохлорид при съответните дози.

Храната не влияе върху степента и скоростта на абсорбция на вилдаглиптин от вилдаглиптин/метформин. Скоростта и степента на абсорбция на метформин от вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg намаляват, когато лекарството се приема с храна, което се изразява в намаление на C_{max} с 26%, AUC с 7% и забавяне на T_{max} (от 2,0 на 4,0 часа).

Следните твърдения отразяват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества във вилдаглиптин/метформин.

Вилдаглиптин

Абсорбция

След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо, като пиковите плазмени концентрации се наблюдават след 1,7 часа. Храната леко забавя времето до достигане на пиковата плазмена концентрация до 2,5 часа, но не променя общата експозиция (AUC). Приемът на вилдаглиптин с храна води до намаление на C_{max} с 19% в сравнение с приложение на гладно. Въпреки това, тази промяна не е клинично значима, така че вилдаглиптин може да се приема с или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

Разпределение

Свързването на вилдаглиптин с плазмените протеини е ниско (9,3%), като вилдаглиптин се разпределя равномерно между плазмата и червените кръвни клетки. Средният обем на разпределение на вилдаглиптин в стабилно състояние след интравенозно приложение (V_{ss}) е 71 литра, което предполага извънсъдово разпределение.

Биотрансформация

Метаболизмът е основният път на елиминиране на вилдаглиптин при хора, като представлява 69% от приложената доза. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и представлява продукт на хидролиза на циано групата, който съставлява 57% от дозата, следван от продукта на амидна хидролиза (4% от дозата). DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин въз основа на проучване *in vivo* с плъхове, лишени от DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира от ензимите на CYP 450 до количествено измерима степен, и съответно метаболитният му клирънс не се очаква да бъде повлиян от съвместно прилагани лекарства, които са инхибитори и/или индуктори на CYP 450. *In vitro* проучвания показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира ензимите на CYP 450. Поради това вилдаглиптин вероятно няма да повлияе метаболитния клирънс на съвместно прилагани лекарства, метаболизиращи от CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.



Елиминиране

След перорално приложение на [¹⁴C] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се излъчва чрез урината, а 15% от дозата се екскретира с фекалиите. Реналната екскреция на непроменения вилдаглиптин представлява 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение при здрави субекти, общият плазмен и ренален клирънс на вилдаглиптин са съответно 41 и 13 l/h. Средният елиминационен полуживот след интравенозно приложение е приблизително 2 часа. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

Линейност/нелинейност

Стах на вилдаглиптин и площта под кривата плазмена концентрация спрямо време (AUC) се повишават по приблизително доза-пропорционален начин в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Характеристики при пациенти

- **Пол:** Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин между мъже и жени в широк възрастов диапазон и индекс на телесна маса (BMI). Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от пола.
- **Възраст:** При индивиди в старческа възраст (≥ 70 години) общата експозиция на вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) е увеличена с 32%, а пиковата плазмена концентрация – с 18% в сравнение с млади здрави субекти (18–40 години). Тези промени не се считат за клинично значими. Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.
- **Чернодробно увреждане:** При индивиди с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh A-C) не са наблюдавани клинично значими промени (максимум ~30%) в експозицията на вилдаглиптин.
- **Бъбречно увреждане:** При индивиди с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане системната експозиция на вилдаглиптин е увеличена (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%), а общият телесен клирънс е намален в сравнение със субекти с нормална бъбречна функция.
- **Етническа принадлежност:** Ограничени данни предполагат, че расата няма съществено влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

Метформин

Абсорбция

След перорално приложение на метформин максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига за около 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин от 500 mg е приблизително 50-60% при здрави субекти. След перорално приложение неабсорбираната част, открита във фекалиите, е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е наситима и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. При обичайните дози и схеми на дозиране на метформин, стабилни плазмени концентрации се постигат в рамките на 24-48 часа и обикновено са по-малки от 1 µg/ml. В контролирани клинични проучвания максималните плазмени концентрации на метформин (C_{max}) не надвишават 4 µg/ml, дори при максимални дози.

Храната леко забавя и намалява степента на абсорбция на метформин. След приложение на доза от 850 mg, пиковата плазмена концентрация е с 40% по-ниска, AUC е намалена с 20%. Времето до достигане на пиковата плазмена концентрация е удължено с 35 минути. Клиничната значимост на това намаление е неизвестна.

Разпределение

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



Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен чрез урината. Не са идентифицирани метаболити при хора.

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 перорално приложение привидният краен елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа. При нарушена бъбречна функция бъбречният клирънс е намален пропорционално на този на креатинина, което води до удължаване на елиминационния полуживот и повишаване на нивата на метформин в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания върху животни с продължителност до 13 седмици са проведени с комбинираните вещества във вилдаглиптин и метформин. Не са идентифицирани нови токсичности, свързани с комбинацията. Следните данни са открития от проучвания, проведени индивидуално с вилдаглиптин или метформин.

Вилдаглиптин

Забавяне на проводимостта на импулсите в сърцето е наблюдавано при кучета при доза без ефект от 15 mg/kg (7 пъти по-голяма експозиция от човешката, базирана на C_{max}).

Натрупване на пенести алвеоларни макрофаги в белите дробове е установено при плъхове и мишки. Доза без ефект при плъхове е 25 mg/kg (5 пъти по-голяма човешка експозиция, базирана на AUC), а при мишки 750 mg/kg (142 пъти по-голяма човешка експозиция).

Стомашно-чревни симптоми, особено меки изпражнения, изпражнения със слуз, диария и, при по-високи дози, кръв в изпражненията, са наблюдавани при кучета. Ниво без ефект не е установено.

Вилдаглиптин не е мутагенен в стандартни *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност.

Проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове не показва доказателства за нарушен фертилитет, репродуктивна способност или ранно ембрионално развитие, дължащи се на вилдаглиптин.

Ембрио-фетална токсичност е оценена при плъхове и зайци.

При плъхове е наблюдавано увеличено разпространение на вълнообразни ребра, свързано с намалени показатели на телесното тегло на майките. Доза без ефект: 75 mg/kg (10 пъти човешката експозиция).

При зайци е установено намалено тегло на плода и вариации в скелета, показващи забавяне в развитието, само при наличие на тежка токсичност при майките. Доза без ефект: 50 mg/kg (9 пъти човешката експозиция).

Проучване за пренатално и постнатално развитие е проведено при плъхове. Наблюденията са свързани единствено с токсичност при майките при дози $\geq 150 \text{ mg/kg}$ и включват временно понижение на телесното тегло и намалена двигателна активност при поколението F1.

Двугодишно проучване за канцерогенност е проведено при плъхове с перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти човешката експозиция при максималната препоръчителна доза). Не е наблюдавано увеличение на честотата на тумори, което да се дължи на вилдаглиптин.

Друго двугодишно проучване за канцерогенност е проведено при мишки с перорални дози до 1000 mg/kg . Наблюдавано е увеличено разпространение на аденокарциноми на млечната жлеза и хемангиосаркоми при дози без ефект съответно 500 mg/kg (59 пъти човешката експозиция) и 100 mg/kg (16 пъти човешката експозиция). Увеличението на тези тумори при мишки се счита за незначителен риск за хората поради:

- Липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и основния му метаболит.
- Наблюдението на тумори само при един вид.
- Високите системни съотношения на експозиция, при които са наблюдавани туморите.

В 13-седмично токсикологично проучване при маймуни *cynomolgus* са регистрирани кожни лезии при дози $\geq 5 \text{ mg/kg/ден}$.



- Лезиите са локализирани главно върху крайниците (ръце, крака, уши и опашка).
- При 5 mg/kg/ден (приблизително еквивалентно на човешката експозиция при доза 100 mg) са наблюдавани само мехури, които са били обратими, въпреки продължаващото лечение, и не са били свързани с хистопатологични аномалии.
- Лющене на кожата, обелвания, корички и язви на опашката с корелиращи хистопатологични промени са наблюдавани при дози ≥ 20 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти човешката експозиция при доза 100 mg).
- Некротични лезии на опашката са наблюдавани при дози ≥ 80 mg/kg/ден. Кожните лезии не са били обратими при маймуни, лекувани с 160 mg/kg/ден по време на 4-седмичен възстановителен период.

Метформин

Неклиничните данни за метформин не показват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Хидроксипропилцелулоза (Е 463)

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза (Е 464)

Железен оксид жълт (Е 172)

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 8000 (Е 1521)

Талк (Е 553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминий (OPA/Alu/PVC-Al) блистер:

Предлага се в блистерна опаковка от 10 таблетки, съдържащи в картонени кутии по 30, 60 или 180.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
PLA 3000 Paola
Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2025

