КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20220058160
Разрешение № BG/MA/MP - 72870-1 / 11-09-2026
Одобрение № ... /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тутекви Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки
Tutecvi Combi 50 mg/850 mg film-coated tablets

Тутекви Комби 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Tutecvi Combi 50 mg/1 000 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тутекви 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).

Тутекви Комби 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (vildagliptin) и 1 000 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.

Тутекви Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки са жълти, елипсовидни, филмирани таблетки със скосени ръбове, гладки от двете страни и приблизителни размери 20,7 x 8,8 mm.

Тутекви Комби 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки са тъмножълти, елипсовидни, филмирани таблетки със скосени ръбове, гладки от двете страни и приблизителни размери 21,3 x 10,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- при пациенти, при които не е възможно да се постигне адекватен контрол само с метформинов хидрохлорид;
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията вилдаглиптин и метформинов 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. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за налични данни относно различните комбинации).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR ≥ 90 ml/мин)
Дозата при антихипергликемичното лечение с Тутекви 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. Тутекви Комби може да се започне или като таблетка от 50 mg/850 mg, или като таблетка от 50 mg/1 000 mg, приложена два пъти дневно, по една таблетка сутрин и една вечер.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с максималната поносима доза метформин, прилаган като монотерапия:

Началната доза на Тутекви Комби трябва да предоставя вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата на метформин, която вече се прилага.

- При пациенти, които преминават от едновременно прилагани вилдаглиптин и метформин като отделни таблетки:

Тутекви Комби трябва да се започне в същите дози на вилдаглиптин и метформин, както приеманите до момента.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинация от метформин и сулфонилурейно производно:

Дозата на Тутекви 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 приеманата до момента. Когато Тутекви Комби се прилага в комбинация със сулфонилурейно производно, може да се обмисли по-ниска доза на сулфонилурейното производно, за да се намали рискът от хипогликемия.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинирана терапия с инсулин и максимално поносимата доза метформин:

Дозата на Тутекви 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 през бъбреците, а пациентите в старческа възраст показват тенденция към намаляване на бъбречната функция, пациентите в старческа възраст, които приемат Тутекви Комби, редовно трябва да проследяват функцията на бъбреците си (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-нататъшно 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 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с GFR < 60 ml/min.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ако не е достъпна дозова форма на Тутекви Комби с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

GFR ml/мин	Метформин	Вилдаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли намаляване на дозата при влошаване на бъбречната функция.	Не се налага коригиране на дозата.
45-59	Максималната дневна доза е 2 000 mg. Началната доза е поне половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е поне половината от максималната доза.	
< 30	Метформин е противопоказан.	

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

Педиатрична популация
Не се препоръчва употребата на Тутекви Комби при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин/метформин при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение
Перорално приложение.
Приемът на Тутекви Комби по време на или веднага след хранене, може да намали стомашно-чревните 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.
– Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза).
– Диабетна прекома.
– Тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/мин) (вж. точка 4.4).
– Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция, като:
  – дехидратация,
  – тежка инфекция,
  – шок,
  – вътресъдово приложение на йодирани контрастни вещества (вж. точка 4.4).
– Остро или хронично заболяване, което може да причини 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи
Тутекви 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. Натрупването 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 приемът на метформин и е препоръчително да се установи контакт с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС), трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. 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 причинят 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. При подозрителни (суспектни) симптоми, пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно pH (< 7,35), повишени нива на плазмения лактат (> 5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Приложение на йодирани контрастни вещества
Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или към момента на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до 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).

Пациенти с установени или подозирани митохондриални заболявания:
При пациенти с установени митохондриални заболявания, като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултоподобни епизоди (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) и наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), метформин не се препоръчва поради риска от обостряне на лактатна ацидоза и неврологични усложнения, които може да доведат до влошаване на заболяването.

В случай на признаци и симптоми, показателни за MELAS синдром или MIDD, след приема на метформин, лечението с метформин трябва да се спре веднага и да се направи бърза диагностична оценка.

Бъбречна функция
Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на GFR и редовно след това (вж. точка 4.2). Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/мин и трябва да бъде временно спрян при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, които могат да повлияят бъбречната функция, да доведат до значима хемодинамична промяна или да инхибират бъбречния

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 АЛАТ или АСАТ преди започване на лечението > 3 пъти ГГН, не трябва да бъдат лекувани с Тутекви 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 последствия и стойностите на изследванията за чернодробна функция (ИЧФ) се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. Преди започване на лечението с Тутекви Комби трябва да се проведат ИЧФ, за да се знае изходното ниво на пациента. По време на лечението с Тутекви 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 правят често, докато отклоненията се върнат към нормалните стойности. Ако покачването на АСАТ или АЛАТ > 3 пъти ГГН продължава, се препоръчва преустановяване на лечението с Тутекви Комби. Пациентите, които развият иктер или други признаци, предполагащи нарушена чернодробна функция, трябва да прекратят лечението си с Тутекви Комби.

След прекратяване на лечението с Тутекви Комби и нормализиране на ИЧФ, лечението с Тутекви Комби не трябва да се започва отново.

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 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 подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за прекаран остър панкреатит.

Хипогликемия
Известно е, че сулфонилуреите може да предизвикат хипогликемия. Пациентите, приемащи вилдаглиптин в комбинация със сулфонилурейно производно, могат да бъдат изложени на риск от възникване на хипогликемия. Поради тази причина, може да се обмисли прилагането на по-ниска доза на сулфонилурейното 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с вилдаглиптин/метформин. Следните данни отразяват информацията, налична за отделните активни вещества.

Вилдаглиптин
Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействия при едновременното му приложение с други лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на ензима цитохром P (CYP) 450 и не инхибира или индуцира ензимите CYP450, 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 таргетната популация.

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

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави индивиди са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. При тези проучвания, след едновременно приложение на вилдаглиптин, не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Това обаче не е установено при прицелната 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, тироидни препарати и симпатомиметици.

Метформин
Комбинации, които не се препоръчват
Алкохол
Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза особено в случаи на гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност.

Йодирани контрастни вещества
Метформин трябва задължително да се спре преди или към момента на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до 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 върху 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 по-често проследяване на кръвната захар особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на Тутекви Комби може да бъде коригирана по време на съпътстващото лечение и след преустановяването му.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) могат да понижат нивото на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да бъде коригирана по време на и при преустановяване на лечението с друг лекарствен продукт.

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 вилдаглиптин/метформин при бременни жени. За вилдаглиптин, проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози. За метформин, проучвания при животни не показват репродуктивна токсичност. Проучвания при животни, проведени с вилдаглиптин и метформин, не са предоставили доказателства за тератогенност, но са показали фетотоксични ефекти при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Тутекви Комби не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

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

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на вилдаглиптин/метформин 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 замайване като нежелана реакция, трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Няма проведени клинични проучвания за лечение с вилдаглиптин/метформин. Установено е обаче, че биоеквивалентността на вилдаглиптин/метформин е като на едновременно приложени вилдаглиптин и метформин (вж. точка 5.2).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

По-голямата част от нежеланите реакции са леки и преходни и не изискват преустановяване на лечението. Не е установена връзка между нежеланите реакции и възрастта, етническата принадлежност, продължителността 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 проучвания като монотерапия и допълващо лечение, са изброени по-долу по системо-органна класификация и абсолютна честота. Честотите са дефинирани като много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват 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 – 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 B12 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
Еритем	Нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас – нежелана реакция	**Честота**
Уртикария	Нечести
Ексфолиативни и булозни кожни лезии, включително булозен пемфигоид	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 нарушена чернодробна функция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последствия и чернодробната функция се възвръща до нормална след прекратяване на лечението. В данните от контролирани изпитвания като монотерапия и като допълваща терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛАТ или АСАТ ≥3 пъти ГГН (класифицирана като наличие при най-малко 2 последователни измервания или при финалната on-treatment визита) е 0,2%, 0,3% и 0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и всички сравнителни продукти. Тези повишавания на трансаминазите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или жълтеница.

Ангиоедем

При лечение с вилдаглиптин се съобщава за редки случаи на ангиоедем с честота сходна с тази на контролите. По-голямата част от случаите са съобщени, когато вилдаглиптин е прилаган в комбинация с АСЕ инхибитор. По-голямата част от събитията са леки по тежест и отзвучават при продължаване на лечението 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Метформин
Намалена абсорбция на витамин B_{12}
Намаление на абсорбцията на витамин B_{12} с понижение на серумните нива се наблюдава много рядко при пациенти, които са лекувани с метформин за дълъг период от време. Препоръчва се да се има предвид подобна етиология, ако при пациент е налична мегалобластна анемия.

Чернодробна функция
Съобщава се за изолирани случаи на отклонения в стойностите на чернодробните функционални показатели или хепатит, които отшумяват след прекратяване приема на метформин.

Стомашно-чревни нарушения
Стомашно-чревните нежелани реакции възникват най-често по време на започване на терапията и отшумяват спонтанно в повечето случаи. За да се предотвратят се препоръчва метформин да се приема като 2 дневни дози по време на или след хранене. 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, свързани с предозиране с вилдаглиптин/метформин.

Вилдаглиптин
Информацията по отношение на предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми
Информацията за вероятните симптоми на предозиране с вилдаглиптин е получена от проучване за поносимост на увеличаваща се доза при здрави индивиди, на 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 креатин фосфокиназата (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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Лечение
Най-ефективният метод за отстраняване на метформин е хемодиализата. Вилдаглиптин обаче не може да бъде отстранен чрез хемодиализа, въпреки че основният му метаболит след хидролиза (LAY 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
Тутекви 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 метформинов хидрохлорид, представител на класа на бигванидите.

Вилдаглиптин, който спада към класа лекарствени продукти, стимулиращи островните клетки в панкреаса, е мощен и селективен инхибитор на дипептидил пептидаза-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 инсулинотропен 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 глюкоза, което води до подобряване на глюкозо-зависимата инсулинова секреция. Лечението с вилдаглиптин 50-100 mg дневно при пациенти с диабет тип 2 значимо подобрява показателите за бета-клетъчната функция, които включват HOMA-β (Homeostasis Model Assessment–β), съотношението проинсулин спрямо инсулин и измерването на реактивността на бета клетките при теста за толерантност при чест прием 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 също повишава чувствителността на алфа клетките към глюкоза, което води до по-адекватна на кръвната захар секреция на глюкагон.

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 води до хипогликемия или 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 посредством повлияване на гликоген синтазата и повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

При хора, независимо от влиянието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. В контролирани клинични проучвания със средна и дълга продължителност, при прием на терапевтични дози е показано, че: 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. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от лечение само с диета, показват:
- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение 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 сулфонилурейни производни и инсулин като монотерапия (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 сулфонилурейни производни и инсулин като монотерапия 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 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 ≥ 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 контрол с метформин (средна дневна доза: 2 020 mg). Средното понижение на нивата на HbA1c, при изходен HbA1c 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: 1 894 mg). След 1 година средното понижение на нивата на HbA1c е - 0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и - 0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен HbA1c 7,3%. Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е - 0,2 kg спрямо + 1,6 kg при глимепирид. Честотата на случаите на хипогликемия е значително 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 HbA1c 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) след добавяне към терапията на пациенти, непостигнали контрол с метформин (изходна доза на метформин 1 928 mg/ден). След 1 година средното понижение на HbA1c е - 0,81% при добавяне на вилдаглиптин към метформин (при среден изходен HbA1c 8,4%) и - 0,85% при добавяне на гликлазид към метформин (при среден изходен HbA1c 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/1 000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, неприемали преди това други лекарства. Комбинацията вилдаглиптин/метформин 50 mg/1 000 mg, приложена два пъти дневно, понижава HbA1c с - 1,82%, вилдаглиптин/метформин 50 mg/500 mg, приложена два пъти дневно – с - 1,61%, метформин 1 000 mg, приложен два пъти дневно – с - 1,36%, а вилдаглиптин 50 mg, приложен два пъти дневно – с - 1,09 при изходен HbA1c 8,6%. Понижението на HbA1c, наблюдавано при пациенти с изходен HbA1c ≥ 10,0%, е по-голямо.

24-седмично рандомизирано, двойносляпо, 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 (≥ 1 500 mg дневно) и глимепирид (≥ 4 mg дневно). Вилдаглиптин в комбинация с метформин и глимепирид значително понижава HbA1c спрямо плацебо. Коригираната спрямо плацебо разлика в средното понижение на HbA1c спрямо средната изходна 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 HbA1c ≥ 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 HbA1c ≥ 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, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 449 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с постоянна доза базален или предварително 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 значително понижава HbA1c спрямо плацебо. В общата популация коригираната спрямо плацебо разлика в средното понижение на HbA1c при средна изходна стойност на HbA1c 8,8% е -0,72%. В подгрупите,

лекувани с инсулин със или без съпътстващ прием на метформин, коригираното спрямо плацебо средно понижение на HbA1c 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 (+ 0,2 kg), 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 дългодействащ, средна инсулинова доза от 80 IU/дневно), средното понижение на HbA1c 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%).

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

Вилдаглиптин/метформин
Абсорбция
Доказана е биоеквивалентност на вилдаглиптин/метформин при три различни дозировки (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 вилдаглиптин/метформин. Скоростта и степента на абсорбция на метформин от вилдаглиптин/метформин 50 mg/1 000 mg са намалени, 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 Тутекви Комби.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Вилдаглиптин

Абсорбция

След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо с пикова плазмена концентрация, наблюдавана на 1,7 часа. Храната слабо забавя времето за достигане на пиковата 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 приложение 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 червените кръвни клетки. Средния обем на разпределение на вилдаглиптин в стационарно състояние след интравенозно приложение (V_{ss}) е 71 литра, което предполага екстраваскуларно разпределение.

Биотрансформация

Метаболизмът е основният път на елиминиране на вилдаглиптин при хора, съставляващ 69% от дозата. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на цианогрупата, като 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 CYP450 ензимите до степен, която може да бъде определена. Следователно, не се очаква метаболитният клирънс на вилдаглиптин да се повлияе от едновременното приложение с CYP450 инхибитори и/или индуктори. *In vitro* проучванията показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира CYP450 ензимите. Ето защо, няма вероятност вилдаглиптин да повлиява метаболитния клирънс на едновременно прилаганите лекарства, метаболизирани от CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5.

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 непроменен вилдаглиптин съставлява 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение на здрави индивиди, общият плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е 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 спрямо време (AUC) се повишават по приблизително доза-пропорционален начин в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Характеристики при пациентите

Пол: Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при здрави мъже и жени 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% повишаване на пиковата 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-Pugh A-C) няма клинично значими промени (максимум ~30%) при експозицията на вилдаглиптин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Етническа група: Ограничените данни предполагат, че етническата принадлежност 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 и схеми на приложение на метформин, стационарна плазмена концентрация се достига в рамките на 24-48 часа и общо взето е под 1 μg/ml. При контролирани клинични проучвания максималните плазмени нива на метформин (C_{max}) не надвишават 4 μg/ml дори при максимални дози.

Храната слабо 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 25% и времето за достигане на пикова 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 (Vd) 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 ml/мин, 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 повишено ниво на метформин в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При животни са проведени експериментални проучвания с продължителност до 13 седмици с комбинацията от веществата, съдържащи се в Тутекви Комби. Не се установяват 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 750 mg/kg при мишки (142 пъти над експозицията при хора).

Стомашно-чревни симптоми, по-точно меки изпражнения, изпражнения със слуз, диария и 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. Ембрио-феталната токсичност е оценявана при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра се наблюдава при плъхове във връзка с намалени параметри на телесното тегло на майчиния организъм с доза, при която няма ефект – 75 mg/kg (10 пъти над експозицията при хора). При зайци намалено фетално 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 – 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 препоръчваната доза). Не се наблюдава повишаване на честотата на туморите, които биха могли да се отнесат към 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 локализират 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, люща се кожа, струпеи 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.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Целулоза, микрокристална
Коповидон K 25-31
Кросповидон (тип B)
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Хипромелоза
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E 172)
Макрогол/ПЕГ 8000
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер алуминий/алуминий (OPA/алуминиево фолио/PVC)
Предлага се в опаковки, съдържащи 10, 30, 56, 60, 120, 180 или 360 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тутекви Комби 50 mg/850 mg филмирани таблетки: рег. № 20220059
Тутекви Комби 50 mg/1 000 mg филмирани таблетки: рег. № 20220060

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 2022 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2026