

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Таглин 50 mg таблетки
Taglin 50 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (vildagliptin).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 10 mg лактоза (безводна).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бяла, кръгла, плоска таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вилдаглиптин е показан за лечение на диабет тип 2 при възрастни:

Като монотерапия

- при пациенти, при които не е постигнат задоволителен контрол само с диета и упражнения и при които лечението с метформин е неподходящо поради противопоказания или непоносимост.

Като двойна перорална терапия в комбинация с

- метформин, при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол, въпреки максималната поносима доза при монотерапия с метформин,
- сулфанилурейни препарати, при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол въпреки максималната поносима доза на сулфанилурейните препарати и при които употребата на метформин не е подходяща поради противопоказания или непоносимост,
- тиазолидиндион при пациенти с недостатъчен гликемичен контрол, и при които е подходяща употребата на тиазолидиндион.

Като тройна перорална терапия в комбинация със

- сулфанилурейно производно и метформин, когато диетата и упражненията плюс двойна комбинирана терапия с тези лекарства не водят до постигане на адекватен гликемичен контрол.

Вилдаглиптин е показан също така за употреба в комбинация с инсулин (с или без метформин), когато диетата и упражненията плюс стабилна доза инсулин не водят до постигането на адекватен гликемичен контрол.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210192
Разрешение №	106/ИКА/ИР-55286
Одобрение №	13.07.2021



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Когато се прилага като монотерапия, в комбинация с метформин, в комбинация с тиазолидиндион, в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно или в комбинация с инсулин (с или без метформин), препоръчваната дневна доза на вилдаглиптин е 100 mg, приложена като една доза от 50 mg сутрин и една доза от 50 mg вечер.

Когато се прилага в двойна комбинация със сулфанилурейно производно, препоръчваната доза на вилдаглиптин е 50 mg веднъж дневно сутрин. При тази популация пациенти, вилдаглиптин 100 mg дневно не е по-ефективен от вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно.

Когато се прилага в комбинация със сулфанилурейно производно, може да се има предвид по-ниска доза на сулфанилурейното производно, за да се намали риска от хипогликемия.

Дози по-високи от 100 mg не се препоръчват.

Ако се пропусне приема на една доза Таглин, тя трябва да се приеме веднага, след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в един ден.

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

Допълнителна информация за специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. също точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно заболяване или с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) препоръчителната доза на Таглин е 50 mg веднъж дневно (вж. също точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Таглин не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително пациенти със стойности на аланинаминотрансфераза (АЛАТ) или аспартат аминотрансферазата (АСАТ) преди започване на лечението > 3 пъти горната граница на нормалното (ГН) (вж. също точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Таглин при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на Таглин при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Липсват данни (вж. също точка 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение

Таглин може да се прилага с или без храна (вж. също точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Таглин не е заместител на инсулина при инсулин-зависими пациенти. Таглин не трябва да се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с ESRD, провеждащи хемодиализа е ограничен. Поради тази причина Таглин трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти (вж. също точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Таглин не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително пациенти със стойности на АЛАТ или АСАТ преди започване на лечението > 3 пъти ГГН (вж. също точки 4.2 и 5.2).

Мониторинг на чернодробните ензими

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит). В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последствия и стойностите на изследванията за чернодробна функция се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. Преди започване на лечението с Таглин трябва да се проведат изследвания за чернодробна функция, за да се знае изходното ниво на пациента. По време на лечението с Таглин чернодробната функция трябва да се наблюдава на тримесечни интервали през първата година и периодически след това. Пациентите, при които се повишат стойностите на трансаминазите, трябва да бъдат контролирани с повторно изследване на чернодробната функция за потвърждаване на данните и след това да бъдат проследени с често изследване на функцията на черния дроб, до достигане на нормални стойности. Препоръчва се преустановяване на лечението с Таглин, ако повишаването на АСАТ или АЛАТ три пъти над ГГН, или повече персистира.

Пациентите, които развият иктер или други признаци, предполагащи нарушена чернодробна функция, трябва да прекратят лечението си с Таглин.

След прекратяване на лечението с Таглин и нормализиране на тестовете за чернодробна функция, лечението с Таглин не трябва да се започва отново.

Сърдечна недостатъчност

Клинично изпитване на вилдаглиптин при пациенти с функционален клас I-III според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с промяна във функцията на лявата камера или с влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) спрямо плацебо. Клиничният опит при пациенти с функционален клас III по NYHA, лекувани с вилдаглиптин все още е ограничен и от резултатите не могат да бъдат направени никакви изводи (вж. точка 5.1).

Няма опит с приложение на вилдаглиптин при клинични изпитвания при пациенти с функционален клас IV по NYHA и поради това приложението му при тези пациенти не се препоръчва.



Нарушения на кожата

При неклинични токсикологични изпитвания има съобщения за нарушения на кожата по крайниците при маймуни, в това число мехури и разязвявания (вж. точка 5.3). Въпреки че при клинични изпитвания не се наблюдава повишена честота на кожни лезии, съществува ограничен опит при пациенти с кожни усложнения, в резултат от диабет. Освен това има постмаркетингови съобщения за булозни и ексфолиативни кожни лезии. Следователно, при спазване на рутинните здравни грижи за пациентите с диабет, се препоръчва мониторинг за нарушения на кожата като мехури или разязвявания.

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 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.

Помощни вещества

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Комбинация с пiogлитазон, метформин или глибурид

Резултатите от изпитванията, проведени с тези перорални антидиабетни лекарства не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Дигоксин (субстрат на Pgp), варфарин (субстрат на CYP2C9)

Клиничните изпитвания, проведени със здрави доброволци, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Това обаче, не е уточнявано за прицелната популация.

Комбинация с амлодипин, рамиприл, валсартан или симвастатин

Изпитвания за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. При тези изпитвания, след едновременно приложение на вилдаглиптин, не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия.



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 лекарствени продукти, хипогликемичният ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включващи тиазиди, кортикостероиди, тироидни продукти и симпатикомиметици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на вилдаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради липса на данни при хора, Таглин не трябва да се използва при бременност.

Кърмене

Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на вилдаглиптин в млякото. Таглин не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на вилдаглиптин върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които усещат замаяност като нежелана реакция, трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени от общо 3 784 пациенти, експонирани на вилдаглиптин в дневна доза 50 mg (веднъж дневно) или 100 mg (50 mg два пъти дневно, или 100 mg веднъж дневно) при контролирани изпитвания с продължителност от поне 12 седмици. От тези пациенти, 2 264 пациенти получават вилдаглиптин като монотерапия, а 1 520 пациенти, получават вилдаглиптин в комбинация с друг лекарствен продукт. 2 682 пациенти са лекувани с вилдаглиптин 100 mg дневно (50 mg два пъти дневно, или 100 mg веднъж дневно) и 1 102 пациенти са лекувани с вилдаглиптин, 50 mg веднъж дневно.

По-голямата част от нежеланите реакции в тези изпитвания са леко изразени и преходни, и не изискват преустановяване на приема на лекарството. Не се установява връзка между нежеланите реакции и възраст, етническа принадлежност, продължителност на експозицията, или дневната доза.

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит). В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последствия и стойностите на изследванията за чернодробна функция се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. В данните от контролирани проучвания с монотерапия или адювантна терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛАТ или АСАТ ≥ 3 пъти (класифицирана като наличие при най-малко 2 последователни измервания или при фина on-treatment визита) е 0,2%, 0,3% и 0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно.



вилдаглиптин 50 mg двукратно дневно и всички сравнителни лекарствени подукти. Тези повишавания на трансаминазите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или иктер.

Има съобщения за редки случаи на ангиоедем с вилдаглиптин при сходна честота в групите със сравнителните лекарства. По-голяма част от случаите са съобщени когато вилдаглиптин се прилага в комбинация с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитор). Повечето случаи са леки и преминават в процеса на лечение с вилдаглиптин.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщавани при пациенти, които приемат Таглин в двойнослепи изпитвания като монотерапия или като адювантна терапия, са изброени по-долу за всяко показание по системи и абсолютна честота. Според честотата нежеланите ефекти се дефинират 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 ($< 1/10\,000$), 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 тяхната сериозност.

Комбинация с метформин

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, получаващи вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с метформин при двойнослепи изпитвания (N=208)

Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Тремор
Чести	Главоболие
Чести	Замаяност
Нечести	Умора
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене

Описание на избрани нежелани реакции

При контролирани клинични изпитвания с комбинация от вилдаглиптин 100 mg дневно + метформин, няма съобщения за прекратяване на терапията поради нежелани лекарствени реакции, както в групата на лечение с вилдаглиптин 100 mg дневно + метформин, така и в групата на лечение с плацебо + метформин.

При клинични изпитвания появата на хипогликемия е честа при пациенти, приемащи вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с метформин (1%) и нечеста при пациенти, получаващи плацебо + метформин (0,4%). Не се съобщава за тежки епизоди на хипогликемия в терапевтичните групи с вилдаглиптин.

В хода на клинични изпитвания, теглото не се променя спрямо изходната стойност, когато вилдаглиптин 100 mg се добавя към метформин (+0,2 kg и -1,0 kg, съответно за вилдаглиптин и плацебо).

Клинични изпитвания с над 2-годишна продължителност не показват идентифициране на допълнителни, свързани с лекарствената безопасност сигнали или непредвидени рискове при добавяне на вилдаглиптин към метформин.



Комбинация със сулфонилурея

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, получаващи вилдаглиптин 50 mg дневно в комбинация със сулфонилурея при двойнослепи изпитвания (N=170)

Инфекции и инфестации	
Много редки	Назофарингит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Тремор
Чести	Главоболие
Чести	Замаяност
Чести	Астения
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Констипация

Описание на избрани нежелани реакции

При контролирани клинични изпитвания с комбинация от вилдаглиптин 50 mg + сулфонилуреен продукт, общата честота на прекратяване на участието поради нежелани лекарствени реакции е 0,6% в групата на лечение с вилдаглиптин 50 mg + сулфонилуреен продукт спрямо 0% в групата на лечение с плацебо + сулфонилуреен продукт.

При клинични изпитвания, честотата на хипогликемия, когато вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно е прибавен към глимепирид е 1,2% спрямо 0,6% при плацебо + глимепирид. Няма съобщения за тежки хипогликемични епизоди в групите на лечение с вилдаглиптин.

В хода на клинични изпитвания, теглото не се променя спрямо изходната стойност, когато вилдаглиптин 50 mg се добавя към глимепирид (-0,1 kg и -0,4 kg, съответно за вилдаглиптин и плацебо).

Комбинация с тиазолидиндион

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, получаващи вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с тиазолидиндион при двойнослепи изпитвания (N=158)

Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Увеличаване на теглото
Нечести	Хипогликемия
Нарушения на нервната система	
Нечести	Главоболие
Нечести	Астения
Съдови нарушения	
Чести	Периферен оток

Описание на избрани нежелани реакции

При контролирани клинични изпитвания с комбинация от вилдаглиптин 100 mg дневно + тиазолидиндион, няма съобщения за прекратяване на терапията поради нежелани реакции, както в групата на лечение с вилдаглиптин 100 mg дневно + тиазолидиндион, така и в групата на лечение с плацебо + тиазолидиндион.

При клинични изпитвания, появата на хипогликемия е нечеста при пациенти, получаващи вилдаглиптин + пиоглитазон (0,6%), но е честа при пациентите, получаващи плацебо + пиоглитазон (1,9%). Няма съобщения за тежки епизоди на хипогликемия при групите на лечение с вилдаглиптин.



При проучването с добавяне на пиоглитазон към терапията, абсолютното повишаване на теглото с плацебо или с Таглин 100 mg дневно е съответно: 1,4 и 2,7 kg.

Честотата на периферни отоци, когато вилдаглиптин 100 mg дневно е прибавен към максималната доза на фонов прием на пиоглитазон (45 mg веднъж дневно) е 7,0%, в сравнение с 2,5% за прием само на пиоглитазон.

Монотерапия

Таблица 4 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, получаващи вилдаглиптин 100 mg дневно като монотерапия при двойнослепи изпитвания (N=1 855)

Инфекции и инфестации	
Много редки	Инфекция на горни дихателни пътища
Много редки	Назофарингит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Хипогликемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност
Нечести	Главоболие
Съдови нарушения	
Нечести	Периферни отоци
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Запек
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Артралгия

Описание на избрани нежелани реакции

Освен това, в хода на контролирани изпитвания с вилдаглиптин като монотерапия общата честота на преустановяване на терапията поради нежелани реакции не е по-висока от тази, наблюдавана при пациентите, лекувани с вилдаглиптин в дози от 100 mg дневно (0,3%), и тези на плацебо (0,6%) или сравнителни лекарствени продукти (0,5%).

В хода на сравнителни контролирани изпитвания като монотерапия, появата на хипогликемия е нечеста, докладвана при 0,4% (7 от 1 855) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин 100 mg дневно, спрямо 0,2% (2 от 1 082) при пациентите в групите, лекувани с активен сравнителен лекарствен продукт или плацебо, без доклади за сериозни или тежки нежелани реакции.

В хода на клинични изпитвания, теглото не се променя спрямо изходната стойност, когато вилдаглиптин 100 mg дневно е прилаган като монотерапия (-0,3 kg и -1,3 kg, съответно за вилдаглиптин и плацебо).

Клинични изпитвания с 2-годишна продължителност не показват идентифициране на допълнителни, свързани с лекарствената безопасност сигнали или непредвидени рискове при прилагане на вилдаглиптин като монотерапия.



Комбинация с метформин и сулфанилурейно производно

Таблица 5 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин и сулфанилурейно производно (N=157)

Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност, тремор
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Хиперхидроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Астения

Описание на избрани нежелани реакции

Не се съобщава за прекратяване на лечението поради възникване на нежелани реакции в терапевтичната група на вилдаглиптин + метформин + глимепирид спрямо 0,6% в терапевтичната група на плацебо + метформин + глимепирид.

Случаи на хипогликемия има и в двете терапевтични групи (5,1% за групата вилдаглиптин + метформин + глимепирид спрямо 1,9% за групата плацебо + метформин + глимепирид). В групата на вилдаглиптин се съобщава за един тежък случай на хипогликемия.

В края на проучването, ефектът върху средното телесно тегло е неутрален (+0,6 kg в групата на вилдаглиптин и -0,1 kg в групата на плацебо).

Комбинация с инсулин

Таблица 6 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с инсулин (с или без метформин) в хода на двойнослепи проучвания (N=371)

Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Понижение на кръвната захар
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, треска
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, гастро-езофагеална рефлуксна болест
Нечести	Диария, флатуленция

Описание на избрани нежелани реакции

В хода на контролирани клинични изпитвания, при които вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно е прилаган в комбинация с инсулин, с или без метформин, общата честота на прекъсване на лечението поради възникване на нежелани реакции е 0,3% в терапевтичната група на вилдаглиптин и няма прекъсване на лечението в групата на плацебо.

Честотата на хипогликемия е подобна в двете терапевтични групи (14,0% в групата на вилдаглиптин спрямо 16,4% групата на плацебо). Двама пациенти съобщават за случаи на тежка хипогликемия в групата на вилдаглиптин и 6 пациента в групата на плацебо.

В края на проучването, ефектът върху средното телесно тегло е неутрален (+0,6 kg промяна спрямо изходната стойност в групата на вилдаглиптин и без промяна в теглото в групата на плацебо).



Таблица 7 Постмаркетингови нежелани реакции

Стомашно-чревни нарушения	
С неизвестна честота	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Хепатит (обратим след спиране на приема на лекарствения продукт) Отклонения в чернодробните функционални показатели (обратими след спиране на приема на лекарствения продукт)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Миалгия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Уртикария Ексфолиативни и булезни кожни лезии, включително булезен пемфигоид

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
1303София
тел. +359 2 8903417
ел. поща: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Информацията за предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми

Информацията за вероятните симптоми на предозиране е получена от изпитване за поносимост на покачваща се доза при здрави лица, на които е прилагат Таглин в продължение на 10 дни. При 400 mg са описани три случая на мускулни болки и отделни случаи на леки и преходни парестезии, фебрилитет, отоци и преходно повишаване на нивата на липазата. При 600 mg един пациент е получил оток на стъпалата и ръцете, и повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК), аспартатаминотрансферазата (АСАТ), С-реактивния протеин (CRP) и миоглобина. Трима други пациенти са имали отоци по ходилата, в два от случаите с парестезии. Всички симптоми и лабораторни отклонения отзвучават без лечение, след преустановяване на приема на изследвания лекарствен продукт.

Лечение

В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение. Вилдаглиптин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа, докато главният му метаболит след хидролиза (LAY 151) може да бъде отстранен чрез хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: A10BH02

Вилдаглиптин, като член на класа лекарствени продукти, стимулиращи лангерхансовите клетките в панкреаса е мощен и селективен инхибитор на DPP-4.

Механизъм на действие

Приложението на вилдаглиптин води до бързо и пълно потискане на активността на DPP-4, което води до повишаване на ендогенните нива на инкретиновите hormони GLP-1 (glucagon-like peptide 1) и GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), както на гладно, така и след нахранване.

Фармакодинамични ефекти

Посредством повишаване на ендогенните нива на тези инкретинови hormони, вилдаглиптин увеличава чувствителността на бета клетката към кръвната захар, което води до подобряване на зависимата от кръвната захар, инсулинова секреция. Лечението с вилдаглиптин 50-100 mg дневно при пациенти с диабет тип 2 значително подобрява маркерите за функция на бета клетките, включително HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), отношението проинсулин към инсулин и измерванията на отговора на бета клетките при кръвнoзахарен профил с чести проби. При лица без диабет (нормогликемични), вилдаглиптин не стимулира инсулиновата секреция и не намалява стойностите на кръвната захар.

Чрез повишаване на ендогенните нива на GLP-1, вилдаглиптин също увеличава чувствителността на алфа-клетките към кръвната захар, което води до по-адекватна секреция на глюкагон спрямо нивото на кръвната захар.

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

Известният ефект на повишените нива на GLP-1, които забавят стомашното изпразване, не се наблюдава при лечение с вилдаглиптин.

Клинична ефикасност и безопасност

Над 15 000 пациенти със захарен диабет тип 2 участват в двойнослепи плацебо- или активно контролирани изпитвания с продължителност на лечението над 2 години. При тези изпитвания вилдаглиптин се прилага на повече от 9 000 пациенти, в дневни дози от 50 mg веднъж дневно, 50 mg два пъти дневно или 100 mg веднъж дневно. Над 5 000 мъже и над 4 000 жени приемат вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, или 100 mg дневно. Над 1 900 пациенти, приемащи вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, или 100 mg дневно са ≥ 65 -години. При тези изпитвания, вилдаглиптин се прилага като монотерапия при пациенти със захарен диабет тип 2, които никога не са приемали лекарствено лечение за диабета, или в комбинация при пациенти, чийто контрол не е задоволителен при лечение с други антидиабетни лекарствени продукти.

Като цяло, вилдаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия или когато се прилага в комбинация с метформин, сулфанилуреен продукт и тиазолидиндион, което се оценява по клинично значимото намаляване на стойностите на HbA_{1c} в края на изпитването спрямо изходните стойности (вж. Таблица 8).



В хода на клинични изпитвания, степента на намаляване на HbA_{1c} с вилдаглиптин е била по-голяма при пациенти с по-висока изходна стойност на HbA_{1c}.

В 52-седмично двойнослепо контролирано изпитване, където вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) намалява изходния HbA_{1c} с -1% в сравнение с -1,6% за метформин (титриран до 2 g/дневно), не се достига статистически показател за не по-малка ефикасност. Пациентите, лекувани с вилдаглиптин, съобщават за значимо по-ниска честота на стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции, спрямо тези, лекувани с метформин.

В 24-седмично двойнослепо контролирано изпитване, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с розиглитазон (8 mg веднъж дневно). Средното намаление е -1,20% за вилдаглиптин и -1,48% за розиглитазон, при пациенти със среден изходен HbA_{1c} от 8,7%. Пациентите, които получават розиглитазон повишават телесното си тегло средно с (+1,6 kg), докато тези, които получават вилдаглиптин, не повишават телесното си тегло (-0,3 kg). Честотата на периферни отоци е по-ниска в групата с вилдаглиптин в сравнение с групата с розиглитазон (съответно 2,1% спр. 4,1%).

В клинично изпитване с 2-годишна продължителност вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (до 320 mg/ден). На втората година средното понижение на нивата на HbA_{1c} е -0,5% за вилдаглиптин и -0,6% за гликлазид, при среден изходен HbA_{1c} от 8,6%. Вилдаглиптин не показва статистически значима не по-малка ефективност спрямо гликлазид. Вилдаглиптин се свързва с по-малко случаи на хипогликемия (0,7%) отколкото гликлазид (1,7%).

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 задоволителен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижение на нивата на HbA_{1c}, при среден изходен HbA_{1c} от 8,4%, е -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Средното повишаване на телесното тегло, наблюдавано при пациентите, приемащи пиоглитазон в допълнение към метформин е +1,9 kg, спрямо +0,3 kg при пациентите, приемащи вилдаглиптин в допълнение към метформин.

В клинично изпитване с 2-годишна продължителност, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg/ден - средна доза през 2-те години: 4,6 mg) при пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средното понижение на нивата на HbA_{1c} е -0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен HbA_{1c} от 7,3%. Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е -0,2 kg спрямо +1,6 kg при глимепирид. Честотата на случаите на хипогликемия е сигнификантно по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%) в сравнение с групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (след 2 години) стойностите на промяната на HbA_{1c} спрямо изходното ниво са еднакви на изходните стойности в двете терапевтични групи, а различията по отношение на промяната в телесното тегло и случаите на хипогликемия се запазват.

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



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

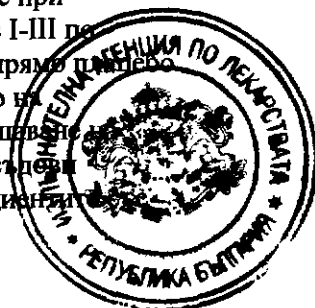
Проведено е 24-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, за да се оцени терапевтичният ефект на вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 515 пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане (N=294), или тежко бъбречно увреждане (N=221). 68,8% и 80,5% от пациентите, съответно, с умерено и тежко бъбречно увреждане, са лекувани с инсулин на изходно ниво (средна дневна доза, съответно, 56 единици и 51,6 единици). При пациентите с умерено бъбречно увреждане вилдаглиптин значимо понижава HbA_{1c} спрямо плацебо (разлика -0,53%) от средна стойност на изходно ниво 7,9%. При пациентите с тежко бъбречно увреждане вилдаглиптин значимо понижава HbA_{1c} спрямо плацебо (разлика -0,56%) от средна стойност на изходно ниво 7,7%.

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

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 смесен инсулин (средна дневна доза от 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин сигнификантно понижава HbA_{1c} спрямо плацебо. В общата популация коририраното спрямо плацебо понижение от средна изходната стойност на HbA_{1c} 8,8%, е -0,72%. В подгрупите, лекувани инсулин, с или без съпътстващ прием на метформин, коририраното спрямо плацебо средно понижение на HbA_{1c}, е съответно -0,63% и -0,84%. Честотата на хипогликемия в общата популация е 8,4% и 7,2%, съответно в групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемащи вилдаглиптин, не се наблюдава повишаване на теглото (+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 бързодействащ, средна инсулинова доза от 80 IU/дневно), средното понижение на HbA_{1c} при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулина е статистически значимо по-голямо, отколкото при комбинацията плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата на вилдаглиптин, отколкото в плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

Проведено е 52-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване при пациенти с диабет тип 2 и застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас I-III по NYHA), за да се оцени ефекта на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=128) спрямо плацебо (N=126) върху фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF). Приложението на вилдаглиптин не е свързано с промяна във функцията на лявата камера или с влошаване на съществуваща ЗСН. Като цяло предварително определените нежелани сърдечно-съдови събития са балансирани. Наблюдават се повече сърдечно-съдови събития при пациентите,



сърдечна недостатъчност клас III по NYHA, лекувани с вилдаглиптин спрямо плацебо. Все пак на изходно ниво съществува дисбаланс по отношение на сърдечно-съдовия риск в полза на плацебо и броят на събитията е нисък, което изключва категорични заключения. Вилдаглиптин значимо понижава HbA_{1c} спрямо плацебо на 16-та седмица (разлика от 0,6%) при средно изходно ниво от 7,8%. В подгрупата с клас III по NYHA понижението в HbA_{1c} сравнено с плацебо е по-ниско (0,3% разлика), но не може да се направи заключение, поради малкия брой пациенти ($n=44$). Честотата на случаите на хипогликемия в общата популация е съответно 4,7% и 5,6% в групите на вилдаглиптин и плацебо.

Сърдечно-съдов риск

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

Таблица 8 Основни резултати за ефикасност на вилдаглиптин при плацебо контролирани изпитвания за монотерапия и при изпитвания за допълваща комбинирана терапия (първична ITT популация за ефикасност)

Плацебо контролирани изпитвания – монотерапия	Средна изходна стойност на HbA_{1c} (%)	Средна промяна спрямо изходния HbA_{1c} (%) на 24 ^{та} седмица	Плацебо коригирана средна промяна на HbA_{1c} (%) на 24 ^{та} седмица (95%ДИ)
Изпитване 2301: Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8 -0,1)
Изпитване 2384: Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1 -0,4)

* $p < 0,05$ за сравнението спрямо плацебо



**Изпитвания за
допълваща/комбинирана
терапия**

Вилдаглиптин 50 mg двукратно дневно + метформин (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4 -0,8)
Вилдаглиптин 50 mg дневно + глимепирид (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9 -0,4)
Вилдаглиптин 50 mg двукратно дневно + пиоглитазон (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9 -0,4)
Вилдаглиптин 50 mg двукратно дневно + метформин + глимепирид (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0 -0,5)

* $p < 0,05$ за сравнението спрямо
плацебо + сравнителен лекарствен
продукт

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вилдаглиптин 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

Абсорбция

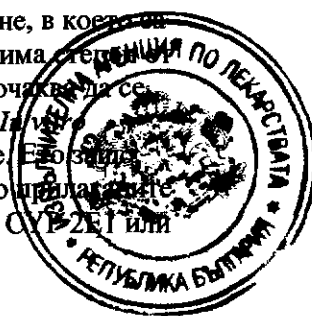
След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, наблюдавани на 1,7 час. Храната слабо забавя времето за достигане на пикова плазмена концентрация до 2,5 часа, но не повлиява общата експозиция (AUC). Приложението на вилдаглиптин с храна води до намаляване на C_{max} (19%). Степента на промяна обаче, не е клинично значима, така че Таглин може да се прилага с или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

Разпределение

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

Биотрансформация

69% от дозата вилдаглиптин се метаболизира, което е основният път на елиминиране при хора. Главният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на цианогрупата на 57% от дозата вилдаглиптин, последван от глюкоронид (BQS867) и продуктите на amidна хидролиза (4% от дозата). *In vitro* данни от човешки бъбречни микрозомални системи сочат, че бъбрекът може да е един от основните органи, допринасящи за хидролизата на вилдаглиптин до неговия главен неактивен метаболит LAY151. DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин въз основа на *in vivo* изпитване, в което са използвани плъхове с дефицит на DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира в значима степен от CYP 450 ензимите. Следователно, метаболитният клирънс на вилдаглиптин не се очаква да се повлияе от едновременното приложение с CYP 450 инхибитори и/или индуктори. *In vivo* изпитванията показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира CYP 450 ензимите. Ето защо, вилдаглиптин няма вероятност да повлиява метаболитния клирънс на съпътстващо прилаганите лекарства, метаболизирани от CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или



СУР 3А4/5.

Елиминиране

След перорално приложение на [^{14}C] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се екскретира в урината и 15% от дозата се установява във фецеса. 23% от дозата вилдаглиптин след перорално приложение се екскретира от бъбреците в непроменен вид. След интравенозно приложение при здрави лица, общият плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е съответно 41 и 13 l/h. Средният терминален 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 на плазмените концентрации спрямо времето (AUC), се увеличава приблизително пропорционално на дозата, в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Характеристики при специфични групи пациенти

Пол

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при здрави мъже и жени в широк възрастов диапазон и индекс на телесна маса (ИТМ). Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от пола.

Старческа възраст

При здрави доброволци в старческа възраст (≥ 70 години), общата експозиция към вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) се повишава с 32%, с 18% повишаване на пиковата плазмена концентрация, в сравнение със здрави млади доброволци (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

Ефектът на увредената чернодробна функция върху фармакокинетиката на вилдаглиптин, е проучен при пациенти с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане, въз основа на скората Child-Pugh (вариращ от 6 за леките, до 12 за тежките) в сравнение със здрави лица. Експозицията на вилдаглиптин след еднократна доза при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане, е намалена (съответно 20% и 8%), докато експозицията на вилдаглиптин при пациенти с тежко увреждане е повишена с 22%. Максималната промяна (увеличаване или намаляване) в експозицията на вилдаглиптин е $\sim 30\%$, което се счита, че не е клинично значимо. Няма корелация между тежестта на чернодробното заболяване и промяната в експозицията на вилдаглиптин.

Бъбречно увреждане

Проведено е отворено изпитване с многократно прилагане, за да се оцени фармакокинетиката на по-ниската терапевтична доза вилдаглиптин (50 mg веднъж дневно) при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане, дефинирано чрез креатининовия клирънс (леко: <50 до <80 ml/min, умерено: 30 до <50 ml/min и тежко: <30 ml/min), спрямо нормални здрави контроли.

AUC на вилдаглиптин се повишава средно 1,4; 1,7 и 2 пъти, съответно, при пациентите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, спрямо нормални здрави контроли. AUC на метаболитите LAY151 и BQS867 се повишава средно 1,5; 3 и 7 пъти, съответно, при пациентите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Съществуващите ограничени данни от пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) показват, че експозицията на вилдаглиптин е подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Концентрацията на LAY151 и BQS867



приблизително 2-3 пъти по-висока, отколкото при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Вилдаглиптин се отстранява в малка степен чрез хемодиализа (3% при 3-4-часова хемодиализа с начало 4 часа след прилагане на дозата).

Етническа група

Съществуват ограничени данни, които предполагат, че етническият произход няма голямо влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При кучета се наблюдава забавяне на провеждането на импулси в сърцето при доза, без клиничен 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 без клиничен 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).

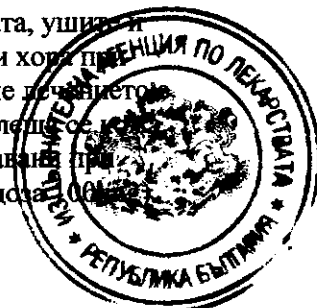
Стомашно-чревни симптоми, особено меки изпражнения, изпражнения със слюз, диария, и при високи дози - кръв в изпражненията, са наблюдавани при кучета. Ниво без клиничен ефект не е достигнато.

Вилдаглиптин не е мутагетен в конвенционалните *in vitro* и *in vivo* изпитвания за генотоксичност.

Изпитване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове, не дава данни за нарушения във фертилитета, репродуктивното представяне или ранното ембрионално развитие, в резултат на лечението с вилдаглиптин. Ембрио-феталната токсичност е изследвана при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра, се наблюдава при плъхове, във връзка с намалени параметри на телесното тегло на майките, при доза без клиничен ефект от 75 mg/kg (10-пъти над експозицията при хора). При зайци, намалено телесно тегло и промени на скелета, показателни за забавяне в развитието, са отбелязани само при наличието на тежка майчина токсичност, с доза без клиничен ефект от 50 mg/kg (9-пъти над експозицията при хора). При плъхове е проведено пре- и постнатално изпитване за развитие. Промени се наблюдават само във връзка с майчина токсичност при ≥ 150 mg/kg, и включват преходно намаляване на телесното тегло и намалена двигателна активност във F1 поколението.

Двугодишно изпитване за канцерогенност е проведено при плъхове с перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимално препоръчваната доза). Не се наблюдава увеличаване на честотата на туморите, които биха могли да са в резултат на вилдаглиптин. Друго двугодишно изпитване за канцерогенност е проведено при мишки, с перорални дози до 1 000 mg/kg. Повишената честота аденокарцином на гърдата и хемангиосарком, се наблюдава при доза без клиничен ефект от съответно 500 mg/kg (59 пъти над експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти над експозицията при хора). Счита се, че повишената честота на тези тумори при мишки не представлява съществен риск за хората, поради липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и главния му метаболит, появата на туморите само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при които са наблюдавани туморите.

При 13-седмично токсикологично изпитване при маймуни макаци, кожни лезии са отбелязани при дози ≥ 5 mg/kg/ден. Те се локализируют предимно по крайниците (ръце, 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. Люещеца се кожа, белези, струпи и рани на опашката с корелиращи хистопатологични промени са наблюдавани при дози ≥ 20 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти над AUC експозицията при хора при доза 100 mg).



Некротичните 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводна лактоза
Микрокристална целулоза РН 102
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.
Да се съхранява под 30 °С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиев/Алуминиев (РА/АI/PVC//АI) блистер
В опаковки, съдържащи 28, 56 таблетки.
Видове опаковки:
28 филмирани таблетки опаковани в блистери, съдържащ 14 филмирани таблетки всеки.
56 филмирани таблетки опаковани в блистери, съдържащ по 14 филмирани таблетки всеки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
ул. „Околовръстен път“ № 36
София 1415, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 05.2021

