

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДАЛТЕКС 50 mg/850 mg филмирани таблетки
DALTEX 50 mg/850 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълта, елипсовидна филмирана таблетка със скосени ръбове, гладка от двете страни с приблизителни размери 20,7 X 8,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ДАЛТЕКС е показан за лечение на захарен диабет тип 2:

- ДАЛТЕКС е показан за лечение на възрастни пациенти, при които не е възможно да се постигне задоволителен гликемичен контрол, при максимално поносимата за тях доза перорално приложен метформин или при пациенти, които вече са лекувани с комбинацията вилдаглиптин и метформин под формата на отделни таблетки.
- ДАЛТЕКС е показан в комбинация със сулфониурейни производни (т.е. тройна комбинирана терапия), в допълнение към диетата и упражненията, при възрастни пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с метформин и сулфониурейно производно.
- ДАЛТЕКС е показан като тройна комбинирана терапия с инсулин, в допълнение към диетата и упражненията за подобряване на гликемичния контрол при възрастни пациенти, при които постоянната доза инсулин и метформин, приложени самостоятелно не постигат адекватен гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

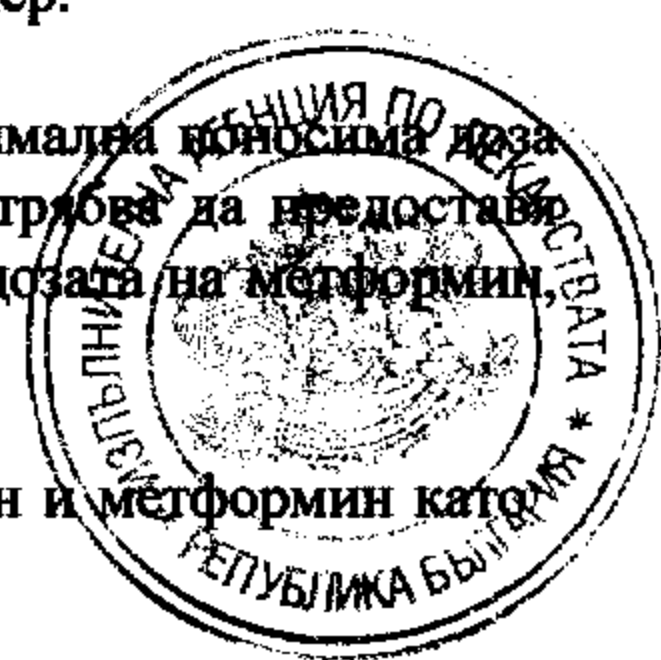
Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR ≥ 90 ml/min)

Дозата на антихипергликемичната терапия с ДАЛТЕКС 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. ДАЛТЕКС може да се започне като една таблетка от 50 mg/850 mg или като една таблетка от 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, една таблетка сутрин и една таблетка вечер.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с максимална поносима доза метформин, прилаган като монотерапия: Началната доза на ДАЛТЕКС трябва да предостави вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза) плюс дозата на метформин, приемана до момента.
- При пациенти, при които са прилагани едновременно вилдаглиптин и метформин като

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20170339
Разрешение № 11-39713, 07-11-2017
Одобрение № /



отделни таблетки: ДАЛТЕКС трябва да бъде започнат в същите дози на вилдаглиптин и метформин като приеманите до момента.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинация с метформин и сулфонилурейно производно: Дозата ДАЛТЕКС 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 ДАЛТЕКС се прилага в комбинация със сулфонилурейно производно, може да се има предвид 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 максимална поносима доза метформин: Дозата ДАЛТЕКС трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата метформин трябва да е бъде подобна на приеманата до момента.

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Тъй като метформин се екскретира през бъбреците, а пациентите в старческа възраст показват тенденция към намалена бъбречна функция, при пациенти, които приемат ДАЛТЕКС, бъбречната функция трябва да бъде редовно проследявана (вижте точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, 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 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.

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

GFR ml/min	Метформин	Вилдаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3000 mg. Може да бъде обмислено понижаване на дозата във връзка с намаляващата бъбречна функция.	Без адаптиране на дозата.
45-59	Максималната дневна доза е 2000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg
30-44	Максималната дневна доза е 1000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	
<30	Метформин е противопоказан	

Чернодробно увреждане

ДАЛТЕКС не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително при тези със стойности на аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST) преди започване на лечението > 3 пъти горната граница на нормата (ULN) (вижте точка



4.3, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

ДАЛТЕКС не се препоръчва за употреба при деца и юноши (<18 години). Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин/метформин при деца и юноши (<18 години) не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение. Приемът на ДАЛТЕКС с или непосредствено след хранене може да намали стомашно-чревните симптоми, свързани с метформин (вижте също точка 5.2).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

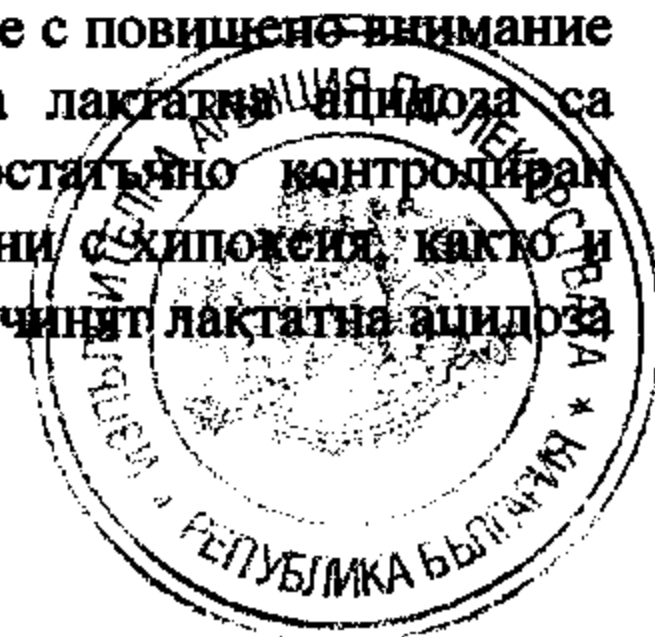
ДАЛТЕКС не е заместител на инсулина при инсулин-зависими пациенти и не трябва да се прилага при пациенти с диабет тип 1.

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 приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка 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 всички състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вижте също точки 4.3 и 4.5).



Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Лабораторни находки с диагностично значение са понижаване на рН (<7,35) в кръвта, повишени нива на лактат в плазмата (> 5 mmol/l) и повишени 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 по време 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).

Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите 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 спрял при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Пациентите с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на ALT или AST > 3x ULN, не трябва да бъдат лекувани с ДАЛТЕКС (вижте точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Проследяване на чернодробните ензими

При приложение на вилдаглиптин са съобщавани редки случаи на чернодробна недостатъчност (включително хепатит). В тези случаи най-общо пациентите не са проявили симптоми, не е имало клинични последици, а стойностите на чернодробните функционални тестове (ЧФТ) се връщат към нормалните след преустановяване на лечението. ЧФТ трябва да бъдат извършени преди започване на лечение с ДАЛТЕКС, за да е известно изходното ниво на пациента. Чернодробната функция трябва да бъде проследявана по време на лечението с ДАЛТЕКС на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Пациентите, при които стойностите на трансаминазите се повишат, трябва да бъдат проследявани с повторна оценка на чернодробната функция, за да се потвърди находката, а впоследствие да бъдат проследявани с чести ЧФТ докато отклонението(ята) не се възвърне(ат) към нормалните стойности. Ако повишението на AST или ALT от 3x ULN или повече продължи се препоръчва преустановяване на лечението с ДАЛТЕКС. Пациентите, които развият жълтеница или други признаци на чернодробна недостатъчност трябва да преустановят ДАЛТЕКС.

След преустановяване на лечението с ДАЛТЕКС и нормализиране на ЧФТ, лечението с ДАЛТЕКС не трябва да бъде възобновявано.

Кожни нарушения

Кожни лезии, включително поява на мехури и улцерации по крайниците на маймуни се съобщават при приложение на вилдаглиптин в неклинични проучвания за токсичност (вижте 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. В допълнение има постмаркетингови съобщения за булозни и екسفолитивни кожни лезии. Ето защо, като част от рутинните грижи при пациентите с диабет се препоръчва проследяване за кожни нарушения като поява на мехури и улцерации.

Остър панкреатит

Приложението на вилдаглиптин се асоциира с риск от развиване на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит.

Ако се подозира наличие на панкреатит, вилдаглиптин трябва да бъде преустановен; ако се



потвърди наличие на панкреатит, лечението с вилдаглиптин не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за остър панкреатит.

Хипогликемия

Известно е, че сулфонилурейните производни причиняват хипогликемия. Пациентите, които приемат вилдаглиптин в комбинация със сулфонилурейя може да са изложени на риск от хипогликемия. Поради това, може да се обмисли по-ниска доза на сулфонилурейното производно, за да се намали рискът от хипогликемия.

Хирургия

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин има слаб потенциал за взаимодействия при едновременно приложение с други лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на цитохром Р (СYP) 450 ензима и не инхибира или индуцира СYP 450 ензимите, малко вероятно е да си взаимодейства с активни вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Резултатите от клиничните изпитвания, проведени с перорално приложените антидиабетни продукти пиоглитазон, метформин и глибурид в комбинация с вилдаглиптин, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия в таргетната популация.

Проучванията за лекарствени взаимодействия с дигоксин (субстрат на Р-гликопротеин) и варфарин (субстрат на СYP2C9) при здрави субекти не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия след съвместно приложение с вилдаглиптин.

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави субекти са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. При тези проучвания не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия след съвместно приложение с вилдаглиптин. Въпреки това, това не е установено в таргетната популация.

Комбинация с АСЕ инхибитори

Може да съществува повишен риск от ангиоедем при пациенти, които приемат съвместно АСЕ инхибитори (вижте точка 4.8).

Както и при другите антидиабетни лекарствени продукти, хипогликемичните ефекти на вилдаглиптин могат да бъдат намалени от определени активни вещества, включително тиазиди, кортикостероиди, тироидни продукти и симпатикомиметици.

Метформин

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

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

Йодирани контрастни вещества

Метформин трябва задължително да се спре преди или по време 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).

Катионни активни вещества

Катионните активни вещества, които се елиминират посредством бъбречна тубулна секреция (например циметидин) могат да взаимодействат с метформин чрез конкуриране за обща транспортна система в бъбречните тубули и следователно да забавят елиминирането на метформин, което може да повиши риска от лактатна ацидоза. Проучване при здрави доброволци показва, че циметидин, приложен в доза от 400 mg два пъти дневно, повишава системната експозиция на метформин (AUC) с 50%. Поради това, когато едновременно се прилагат катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез бъбречна тубулна секреция, трябва да се обмисли стриктно проследяване на гликемичния контрол, коригиране на дозата в рамките на препоръчаната доза и промяна в лечението на диабета (вижте точка 4.4).

Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба

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

Глюкокортикоидите, бета-2 агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентите трябва да бъдат информирани и кръвната захар да бъде проследявана по-често, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата ДАЛТЕКС може да бъде адаптирана при съвместно лечение или при преустановяване на това лечение.

Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) могат да понижат нивата на кръвна захар. Ако е необходимо дозата на антихипергликемичните лекарствени продукти може да бъде адаптирана по време на лечението с друг лекарствен продукт или при неговото преустановяване.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни за употребата на вилдаглиптин/метформин при бременни жени. Проучванията при животни на метформин не показват репродуктивна токсичност. Проучванията при животни, проведени с вилдаглиптин не показват тератогенност, но показват фетотоксичност при токсични за майката дози (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. ДАЛТЕКС не трябва да се прилага по време на бременността.

Кърмене

Проучванията при животни показват екскреция в кърмата както на метформин, така и на вилдаглиптин. Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата при хора, но метформин се екскретира в кърмата при хора в малки дози. Поради потенциалния риск от хипогликемия при новороденото, свързан с метформин, както и поради липса на данни при хора за вилдаглиптин, ДАЛТЕКС не трябва да се прилага при кърмене (вижте точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на ефектите върху фертилитета на вилдаглиптин/метформин (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които могат да почувстват замаяност като нежелана лекарствена



реакция, трябва да избягват да шофират или да използват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Не са проведени терапевтични клинични изпитвания с вилдаглиптин/метформин. Въпреки това е демонстрирана биеквивалентност при съвместно прилагани вилдаглиптин и метформин (вижте точка 5.2). Представените по-долу данни са свързани със съвместно приложение на вилдаглиптин и метформин, при което вилдаглиптин е добавен към метформин. Не са проведени проучвания за метформин, добавен към вилдаглиптин.

Резюме на профила на безопасност

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции са леки и преходни, като не изискват преустановяване на лечението. Не е установена връзка между нежеланите лекарствени реакции и възрастта, етническата принадлежност, продължителността на експозиция или дневната доза.

При приложение на вилдаглиптин са съобщавани редки случаи на чернодробна недостатъчност (включително хепатит). При тези случаи пациентите обичайно не са проявили симптоми и не е имало клинични последици, а чернодробната функция се е възстановила до нормалното след преустановяване на лечението. В данните от контролираните изпитвания на монотерапия и добавъчна терапия с продължителност до 24 седмици честотата на повишение на ALT или AST $\geq 3 \times$ ULN (класифицирано като налично при поне 2 последователни измервания или при последното посещение по време на лечението) е била съответно 0.2%, 0.3% и 0.2% за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и всички компаратори. Тези повишения на трансaminaзите обичайно са били асимптоматични, непрогресиращи по природа и не са били свързани с холестаза или жълтеница.

При лечение с вилдаглиптин са съобщавани редки случаи на ангиоедем с честота сходна с тази на контролите. По-голям брой случаи са съобщавани, когато вилдаглиптин е прилаган в комбинация с ACE инхибитор. Повечето събития са били леки по тежест и са отзвучали в рамките на лечението с вилдаглиптин.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, получаващи вилдаглиптин като монотерапия или като добавъчна терапия са изброени по-долу по система-орган-клас и абсолютна честота. Нежеланите реакции, посочени в Таблица 5 се основават на информацията, налична за метформин в кратките характеристики на продукта в ЕС. Честотата е дефинирана 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). Във всяка от групите по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, които приемат вилдаглиптин 100 mg дневно като добавъчна терапия към метформин в сравнение с плацебо плюс метформин при двойнослепи проучвания (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 контролираните клинични изпитвания на комбинацията вилдаглиптин 100 mg дневно плюс метформин не е съобщавано за преустановяване на лечението поради нежелани реакции нито в групата на вилдаглиптин 100 mg дневно плюс метформин, нито в групата на плацебо плюс метформин.

При клиничните изпитвания честотата на хипогликемия е била честа при пациенти, приемали вилдаглиптин в комбинация с метформин (1%) и нечеста при пациенти, приемали плацебо + метформин (0,4%). Не са съобщавани тежки хипогликемични събития в групите на вилдаглиптин.

При клиничните изпитвания теглото не се е променило от изходните стойности, когато вилдаглиптин е добавен към метформин (+0.2 kg и -1.0 kg съответно за вилдаглиптин и плацебо).

Клиничните изпитвания с продължителност над 2 години не са показали никакви допълнителни сигнали, свързани с безопасността, или непредвидени рискове, когато вилдаглиптин е добавен към метформин.

Комбинации със сулфонилурейно производно

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, които са приемали вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин и сулфонилурейно 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 е съобщавано за преустановяване на лечението поради нежелани лекарствени реакции за терапевтична група вилдаглиптин + метформин + глимепирид в сравнение с 0,6% за терапевтична група плацебо + метформин + глимепирид.

Честотата на хипогликемия е честа и в двете терапевтични групи (5,1% за групата вилдаглиптин + метформин + глимепирид в сравнение с 1,9% за групата плацебо + метформин + глимепирид). Едно тежко хипогликемично събитие е съобщавано за вилдаглиптин групата.

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

Комбинация с инсулин

Таблица 3 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, приемали вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с инсулин (с или без метформин) при 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

При контролирани клинични изпитвания на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с инсулин, с или без съвместно приеман метформин, общата честота на преустановяване на лечението поради нежелани реакции е била 0,3% в терапевтичната група на вилдаглиптин и не е наблюдавано преустановяване в групата на плацебо.

Честотата на хипогликемия е била сходна в двете терапевтични групи (14,0% в групата на вилдаглиптин спрямо 16,4% в плацебо групата). Двама пациента са съобщили тежки хипогликемични събития в групата на вилдаглиптин и 6 пациенти в плацебо групата.

В края на проучването ефектът върху средното телесно тегло е бил неутрален (+0,6 kg промяна от изходното ниво в групата на вилдаглиптин и без промяна в плацебо групата).

Допълнителна информация за отделните активни вещества във фиксираната комбинация

Вилдаглиптин

Таблица 4 Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, приемали вилдаглиптин 100 mg дневно като монотерапия при двойнослепи проучвания (N=1855)

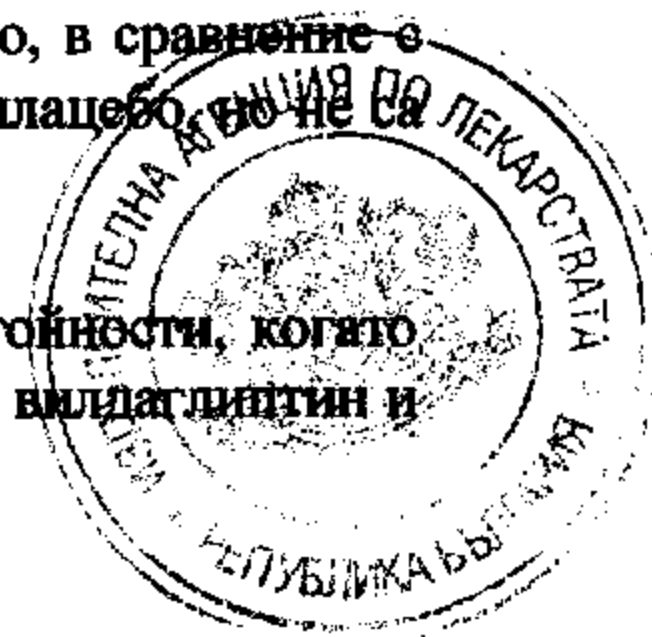
Инфекции и инфестации	
Много редки	Инфекции на горните дихателни пътища
Много редки	Назофарингит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Хипогликемия
Нарушения на нервната система	
Чести	Замаяност
Нечести	Главоболие
Съдови нарушения	
Нечести	Периферен оток
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Констипация
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Артралгия

Описание на избрани нежелани реакции

Общата честота на преустановяване на лечението при контролираните изпитвания на монотерапия поради нежелани реакции не е била по-висока при пациенти, лекувани с вилдаглиптин в дози от 100 mg дневно (0,3%), отколкото при плацебо (0,6%) или компараторите (0,5%).

При сравнителните проучвания на монотерапия хипогликемията е била нечеста, съобщавана при 0,4% (7 от 1 855) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин 100 mg дневно, в сравнение с 0,2% (2 от 1 08) от пациентите в групите, лекувани с активен компаратор или плацебо, но не са съобщавани тежки или сериозни събития.

При клиничните изпитвания теглото не се е променило спрямо изходните стойности, когато вилдаглиптин 100 mg дневно е прилаган като монотерапия (съответно -0,3 kg за вилдаглиптин и -1,3 kg за плацебо).



Клиничните изпитвания с продължителност до 2 години не са показали допълнителни сигнали, свързани с безопасността, или непредвидени рискове при монотерапия с вилдаглиптин.

Метформин

Таблица 5 Нежелани лекарствени реакции със съставката метформин

Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	Понижаване на абсорбцията на витамин В12 и лактатна ацидоза*
Нарушения на нервната система	
Чести	Метален вкус
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, повръщане, диария, болка в корема и загуба на апетит
Хепатобилниарни нарушения	
Много редки	Отклонения в чернодробните функционални тестове или хепатит**
Нарушения на кожата или подкожната тъкан	
Много редки	Кожни реакции като еритема, пруритус и уртикария

*Понижаване на абсорбцията на витамин В12 с понижаване на серумните нива е наблюдавано рядко при пациенти, лекувани с метформин за дълъг период от време. Трябва да се има предвид такава етиология, ако при пациента се развие мегалобластна анемия.

**Наблюдавани са изолирани случаи на отклонения в изследванията на чернодробната функция или хепатит, които отшумяват след преустановяване на лечението.

Стомашно-чревни нежелани реакции се появяват най-често при започване на лечението и в повечето случаи отшумяват спонтанно. За да се предотвратят се препоръчва метформин да се приема в 2 дози дневно по време на или след хранене. Бавното повишаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната толерантност.

Постмаркетингов опит

Таблица 6 Постмаркетингови нежелани лекарствени реакции

Стомашно-чревни нарушения	
С неизвестна честота	Панкреатит
Чернодробни нарушения	
С неизвестна честота	Хепатит (обратим след преустановяване на лечението с лекарствения продукт) Отклонения в чернодробните функционални тестове (обратим след преустановяване на лечението с 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 булозни кожни лезии, включително булезен пемфигид

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София,

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма налични данни по отношение на предозиране с вилдаглиптин/метформин.

Вилдаглиптин

Информацията по отношение на предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми

Информацията за симптомите при 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 има три случая на мускулна болка и индивидуални случаи на лека и преходна парестезия, треска, оток и преходно повишение на липазните нива. При доза от 600 mg при един пациент е наблюдаван оток на краката и ръцете и повишени нива на креатинин фосфокиназата (СРК), AST, С-реактивен протеин (CRP) и миоглобин.

При трима други субекти е наблюдаван оток на краката с парестезия в два от случаите. Всички симптоми и отклонения в лабораторните показатели са отзвучали без лечение след преустановяване на проучвания лекарствен продукт.

Метформин

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

ДАЛТЕКС комбинира два антихипергликемични агента с взаимно допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: вилдаглиптин, представител на класа лекарствени продукти, стимулиращи клетките в островите на панкреаса, и метформин, представител на класа на бигвандините.

Вилдаглиптин, представител на класа лекарствени продукти, стимулиращи клетките в островите на панкреаса е мощен и селективен дипептидил-пептидаза-4 (DDP-4) инхибитор. Метформин действа предимно като понижава ендогенното образуване на глюкоза в черния дроб.

Фармакодинамични ефекти

Вилдаглиптин



Вилдаглиптин действа основно като инхибира DPP-4, ензимът, отговорен за разграждането на инкретиновите хормони GLP-1 (глюкагон подобен пептид-1) и GIP (глюкозозависим инсулинотропен полипептид).

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

Чрез повишаване на ендогенните нива на тези инкретинови хормони, вилдаглиптин повишава чувствителността на бета клетките към кръвната захар, което води до подобряване на глюкозозависимата инсулинова секреция. Лечението с вилдаглиптин 50-100 mg дневно при пациенти със захарен диабет тип 2 значимо подобрява маркерите на бета клетъчната функция, които включват HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), съотношението проинсулин към инсулин и измерването на реактивността на бета клетките при теста за толерантност при често даване на храна. При индивиди, които не страдат от диабет (нормогликемия), вилдаглиптин не стимулира секрецията на инсулин и не намалява нивото на кръвната захар.

Чрез повишаване на ендогенното ниво на GLP-1 вилдаглиптин повишава чувствителността на алфа клетките към кръвната захар, което води до по-адекватна на кръвната захар секреция на глюкагон.

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

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

Метформин

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкоза в плазмата както на гладно, така и след хранене. 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:

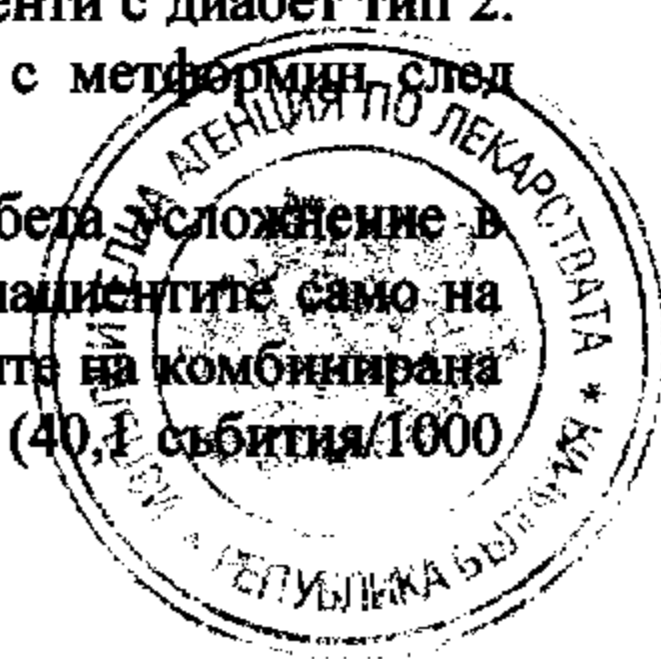
- чрез намаляване на образуването на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- в мускулите посредством умерено изразено повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата;
- посредством забавяне на абсорбцията на глюкоза 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. Това е установено при терапевтични дози в контролирани, средно- и дългосрочни клинични проучвания: метформин понижава нивата 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 на лечение само с диета показват:

- значимо понижение на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1000 пациент-години) спрямо пациентите само на диета (43,3 събития/1000 пациент-години), $p=0,0023$, и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейно производно и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1000 пациент-години), $p=0,0034$;



- значимо понижение на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: метформин 7,5 събития/1000 пациент-години, само диета 12,7 събития/1000 пациент-години, $p=0,017$;
- значимо понижение на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1000 пациент-години спрямо само диета 20,6 събития/1000 пациент-години, и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфонилурейно производно и монотерапия с инсулин 18,9 събития/1000 пациент-години ($p=0,021$);
- значимо понижение на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1000 пациент-години, само диета 18 събития/1000 пациент-години. ($p=0,01$).

Клинична ефикасност и безопасност

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

При 24-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат адекватен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижение на нивата на HbA_{1c} от 8,4% е -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Средното повишение на телесното тегло от +1,9 kg е наблюдавано при пациенти, които са приемали пиоглитазон, добавен към метформин, в сравнение с +0,3 kg при тези, които са получавали вилдаглиптин, добавен към метформин.

При клинични изпитвания с продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg/дневно – 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 HbA_{1c} е било -0,4% при вилдаглиптин, добавен към метформин, и -0,5% при глимепирид, добавен към метформин, спрямо изходните стойности на HbA_{1c} от 7,3%. Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е -0,2 kg в сравнение с +1,6 kg при глимепирид. Честотата на хипогликемия е значимо по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%), отколкото в групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (2 години) стойностите на HbA_{1c} са били сходни със стойностите на изходно ниво и в двете терапевтични групи, а промените в телесното тегло и разликите в случаите на хипогликемия се запазват.

При 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза 229,5 mg) при пациенти, при които е налице неадекватен контрол с метформин (изходна доза метформин: 1928 mg/дневно). След 1 година средното понижние на HbA_{1c} е -0,81% при вилдаглиптин, добавен към метформин (средни изходни стойности на HbA_{1c} 8,4%), и -0,85% при гликлазид, добавен към метформин (средни изходни стойности на HbA_{1c} 8,5%); постигната е статистически значима не по-малка ефикасност (95% CI -0.11 – 0.20). Промените в телесното тегло при вилдаглиптин са +0,1 kg в сравнение с покачване на теглото +1,4 kg при гликлазид.

При 24-седмично изпитване е оценена ефикасността на фиксирана доза от комбинацията вилдаглиптин и метформин (постепенно титрирана до доза от 50 mg/500 mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, които не са приемали други лекарства преди това. Вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg два пъти дневно понижава стойностите на HbA_{1c} с -1,16%, метформин 1000 mg два пъти дневно с -1,36% и вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно с -1,09% спрямо изходните стойности на HbA_{1c} от 8,6%. Понижението на HbA_{1c}, наблюдавано при пациенти с изходни стойности $\geq 10,0\%$ е било по-голямо.



Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано клинично изпитване при 318 пациента, 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 значимо понижава HbA_{1c} в сравнение с плацебо. Коригираната спрямо плацебо разлика в средното понижение на HbA_{1c} спрямо изходната стойност от 8,8% е -0,76%.

Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо плацебо контролирано клинично изпитване 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 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин значимо понижава HbA_{1c} в сравнение с плацебо. При общата популация коригираната спрямо плацебо разлика в средното понижение от изходните стойности на HbA_{1c} от 8,8% е -0,72%. При подгрупите с инсулин със или без съвместно приложен метформин коригираното спрямо плацебо понижение на HbA_{1c} е съответно -0,63% и -0,84%. Честотата на хипогликемия в общата популация е 8,4% и 7,2% съответно при групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемали вилдаглиптин, не се наблюдава повишение на теглото (+0,2 kg), докато при тези, получавали плацебо се наблюдава понижение на теглото (-0,7 kg).

При друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал захарен диабет тип 2, неадекватно контролиран от инсулин (кратко и дълго действащ, средна доза инсулин 80 IU/дневно), средното понижение на стойностите на HbA_{1c} при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулин е статистически значимо по-голямо отколкото при плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата на вилдаглиптин отколкото в плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

Сърдечно-съдов риск

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).

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 (вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Вилдаглиптин/метформин

Абсорбция



Демонстрирана е биеквивалентност между вилдаглиптин/метформин при три дозови концентрации (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg и 50 mg/1000 mg) спрямо свободни комбинации на вилдаглиптин и метформин хидрохлорид таблетки в съответстващи 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/1000 mg намаляват, когато се прилага с храна, което се отразява в понижение на C_{max} с 26%, AUC с 7% забавяне достигането на T_{max} (2.0 до 4.0 часа).

Следните данни се отнасят за фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества в ДАЛТЕКС.

Вилдаглиптин

Абсорбция

След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо като пикови плазмени концентрации се наблюдават на 1,7 час. Храната леко забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации до 2,5 часа, но не променя общата експозиция (AUC). Приложението на вилдаглиптин с храна води до понижаване на C_{max} (19%) в сравнение с дозиране на гладно. Въпреки това, степента на промяната не е клинично значима, което означава, че вилдаглиптин може да се прилага с или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

След перорално приложение на $[C]^{14}$ вилдаглиптин приблизително 85% от дозата се екскретира в урината, а 15% от дозата се откриват в изпражненията. Бъбречната екскреция на непроменен вилдаглиптин представлява 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение при здрави субекти общият плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е съответно 41 и 13 l/h. Средният елиминационен полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

Линейност/нелинейност

C_{max} на вилдаглиптин и площта под кривата плазмена концентрация спрямо време (AUC) се повишава приблизително по пропорционален на дозата начин в рамките на терапевтични дозов интервал.



Характеристики при пациенти

Пол: Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при мъже и жени в рамките на широк интервал на възраст и индекс на телесната маса (BMI). Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от пола.

Възраст: При здрави субекти в старческа възраст (≥ 70 години) общата експозиция на вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) се повишава с 32%, при повишение на пиковите плазмени концентрации от 18% в сравнение с млади здрави субекти (18-40 години). Въпреки това се счита, че тези промени нямат клинична значимост. Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

Чернодробно увреждане: При субекти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh A-C) не са наблюдавани клинично значими промени (максимално ~30%) в експозицията на вилдаглиптин.

Бъбречно увреждане: При субекти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане системната експозиция на вилдаглиптин се повишава (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%), а общият телесен клирънс се понижава в сравнение със субекти с нормална бъбречна функция.

Етническа група: Ограничените данни показват, че расата не оказва сериозно влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

Метформин

Абсорбция

След перорална доза метформин максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат след около 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин 500 mg е приблизително 50-60% при здрави субекти. След перорална доза неабсорбираната фракция, която се открива в изпражненията е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаща и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. При обичайните дози и схема на дозиране на метформин стабилни плазмени концентрации се достигат в рамките на 24-48 часа и обичайно са под 1 $\mu\text{g/ml}$. при контролираните клинични изпитвания максималните плазмени нива на метформин (C_{max}) не са превишавали 4 $\mu\text{g/ml}$ дори и при максимални дози.

Храната леко забавя и понижава степента на абсорбция на метформин. След приложение на доза от 850 mg пиковите плазмени концентрации са 40% по-ниски, AUC се понижава с 25% и времето за достигане на пикови плазмени концентрации се удължава с 35 минути. Клиничната значимост на това понижение не е известна.

Разпределение

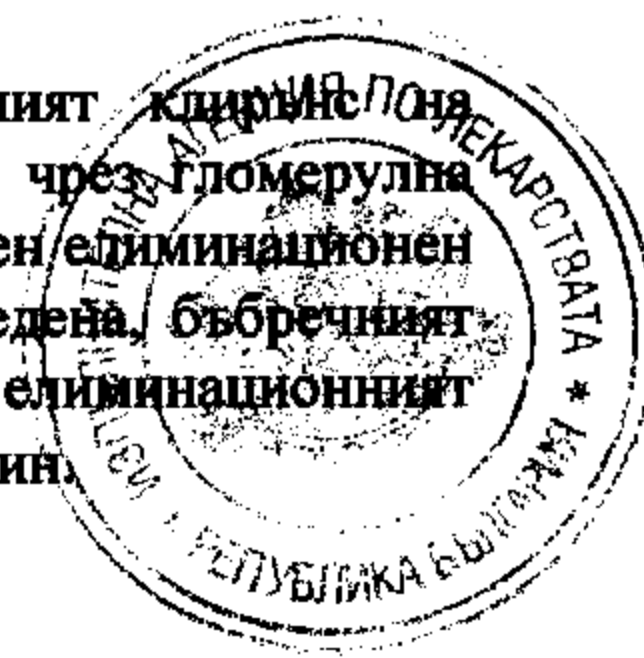
Свързването с плазмените протеини е пренебрежимо. Метформин се разпределя в еритроцитите. Средният обем на разпределение (V_d) варира в диапазона 63-276 литра.

Биотрансформация

Метформин се екскретивра в непроменен вид в урината. Не са установени метаболити при хора.

Елиминиране

Метформин се елиминира посредством бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза привидният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа. Когато бъбречната функция е увредена, бъбречният клирънс се забавя пропорционално на креатининовия и по този начин елиминационният полуживот се удължава, което води до повишени плазмени нива на метформин.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания при животни с продължителност до 13 седмици с комбинираните вещества на ДАЛТЕКС. Не е установена нова токсичност, свързана с комбинацията. Следните данни са установени при проучвания, проведени с вилдаглиптин или метформин самостоятелно.

Вилдаглиптин

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

Кумулиране на пенести алвеоларни макрофаги в белите дробове е наблюдавано при плъхове и мишки. Дозата, при която не се наблюдава ефект при плъхове е 25 mg/kg (5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC), а при мишки е 750 mg/kg (142 пъти експозицията при хора).

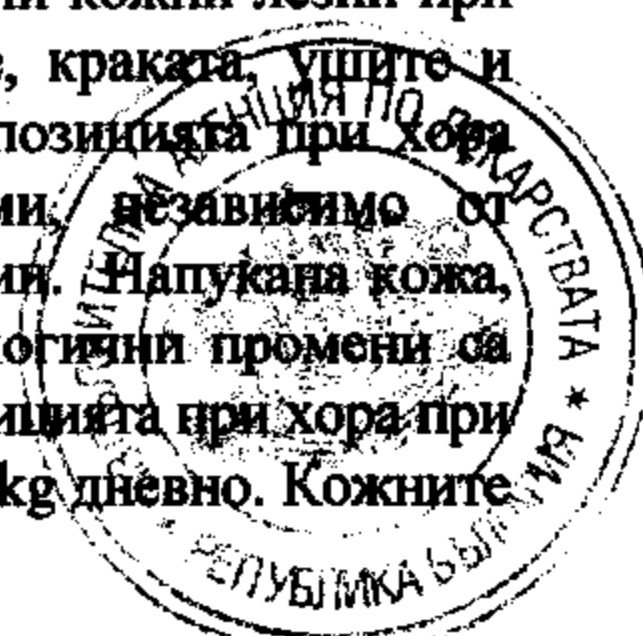
Стомашно-чревни симптоми, в частност меки изпражнения, слузести изпражнения, диария и при по-високи дози кръв в изпражненията са наблюдавани при кучета. Не е установено ниво, при което няма ефект.

Вилдаглиптин не демонстрира мутагенен потенциал при конвенционалните *in vitro* и *in vivo* изпитвания за генотоксичност.

При поучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове не са открити доказателства за нарушения на фертилитета, репродукцията или ранното ембрионално развитие, които да се дължат на вилдаглиптин. Ембриофеталната токсичност е оценена при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра е наблюдавана при плъхове във връзка с намалени параметри на телесно тегло при майката при доза, която няма ефект 75 mg/kg (10 пъти експозицията при хора). При зайци са наблюдавани понижаване на теглото на фетуса и скелетни промени, които подсказват забавяне на развитието, само при наличие на тежка майчина токсичност при доза, при която не се наблюдава ефект 50 mg/kg (9 пъти експозицията при хора). Проучване на пре- и постнаталното развитие е проведено при плъхове. Находки са наблюдавани само във връзка с майчина токсичност ≥ 150 mg/kg и включват преходно понижаване на телесното тегло и понижена двигателна активност на поколение F1.

Двугодишно проучване за карциногенност е проведено при плъхове при перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максималната препоръчителна доза). Не са наблюдавани свързани с вилдаглиптин повишения на честотата на тумори. Друго двугодишно проучване за карциногенност е проведено при мишки при перорални дози до 1000 mg/kg. Наблюдавана е повишена честота на аденокарцином на гърдата и хемангиосаркоми при дози, при които няма ефект съответно от 500 mg/kg (59 пъти експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти експозицията при хора). Не се счита, че повишената честота на тези тумори при мишки представлява сериозен риск при хора въз основа на липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и неговият основен метаболит, появата на тумори само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при която са наблюдавани тумори.

При 13-седмично токсикологично проучване при маймуни макаци са отчетени кожни лезии при дози ≥ 5 mg/kg дневно. Те се локализируют винаги по крайниците (ръцете, краката, ушите и опашката). При 5 mg/kg дневно (приблизително еквивалентно на AUC експозицията при хора при доза от 100 mg) са наблюдавани само мехури. Те са обратими, независимо от продължаването на лечението, и не са свързани с хистопатологични аномалии. Напукана кожа, лющеща се кожа, струпен и разранена опашка със съответните хистопатологични промени са наблюдавани при дози ≥ 20 mg/kg дневно (приблизително 3 пъти AUC експозицията при хора при доза от 100 mg). Некротични лезии на опашката са наблюдавани при ≥ 80 mg/kg дневно. Кожните



лезии не са били обратими при маймуни, лекувани със 160 mg/kg дневно по време на 4-седмичния възстановителен период.

Метформин

Неклиничните данни за метформин не разкриват специален риск при хора въз основа на конвенционалните проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Коповидон К 25

Кросповидон (Тип В)

Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Жълт железен оксид (Е 172)

Макрогол/ PEG 8000 (Е1521)

Талк (Е553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Aluminium/Aluminium (OPA/ aluminium foil/ PVC) blister

Available in packs containing 10, 30, 60, 120, 180 or 360 film-coated tablets.

Блистер Алуминий/Алуминий (OPA/алуминиево фолио/PVC).

Налични са опаковки, съдържащи 10, 30, 60, 120, 180 или 360 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2017

