

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Продукт	20170218/19
Разрешение №	BG/MKMP-61216 7
Срокът на действие №	16-12-2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вилспокс 50 mg/850 mg филмирани таблетки  
Вилспокс 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Vilspox 50 mg/850 mg film-coated tablets  
Vilspox 50 mg/1000 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### Вилспокс 50 mg/850 mg филмирани таблетки

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

#### Вилспокс 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

#### Вилспокс 50 mg/850 mg филмирани таблетки

Жълта, елипсоидна филмирана таблетка със скосени ръбове, с гравирани надписи "NVR" от едната страна и "SEN" от другата страна.

Дължина: приблизително 20,1 mm

Ширина: приблизително 8,0 mm

#### Вилспокс 50 mg/1000 mg филмирани таблетки

Тъмно жълта, елипсоидна филмирана таблетка със скосени ръбове, с гравирани надписи "NVR" от едната страна и "FLO" от другата страна.

Дължина: приблизително 21,1 mm

Ширина: приблизително 8,4 mm

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

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



- при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията вилдаглиптин и метформин хидрохлорид под формата на отделни таблетки.
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие и 5.1 Фармакодинамични свойства).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Възрастни с нормална бъбречна функция ( $GFR \geq 90$  mL/мин)*

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

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с максималната поносима доза метформин, прилаган като монотерапия: началната доза на Вилспокс трябва да предоставя 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 отделни таблетки: Вилспокс трябва да се започне в същите дози на вилдаглиптин и метформин, както приеманите до момента.
- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинация с метформин и сулфонилуреен продукт: дозата Вилспокс 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 Вилспокс се прилага в комбинация със сулфонилуреен продукт, може да се има предвид по-ниска доза на сулфонилуреиния продукт, за да се намали рискът от хипогликемия.
- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинирана терапия с инсулин и максимална поносима доза метформин: дозата на Вилспокс трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата на метформин трябва да бъде подобна на дозата, приемана до момента.

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

### Специални популации

*Старческа възраст ( $\geq 65$  години)*

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

*Бъбречно увреждане*



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

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

GFR ml/мин	Метформин	Вилдаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.	Не се налага корекция на дозата.
45-59	Максималната дневна доза е 2000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Максималната дневна доза е 50 mg.
30-44	Максималната дневна доза е 1000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	
<30	Метформин е противопоказан.	

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### *Педиатрична популация*

Не се препоръчва употребата на Вилспокс при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на Вилспокс при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Не са налични данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Приемът на Вилспокс по време или веднага след хранене, може да намали стомашно-чревните симптоми, свързани с метформин (вж. също точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**



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

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи

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

##### Лактатна ацидоза

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

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности), трябва временно да се спре 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 диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременна употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

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

##### Приложение на йодирани контрастни вещества



Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупване 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).

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

#### Чернодробно увреждане

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

#### *Проследяване на чернодробните ензими*

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и стойностите на изследванията за чернодробна функция (ИЧФ) се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. Преди започване на лечението с Вилспокс трябва да се проведат ИЧФ, за да се знае изходното ниво на пациента. По време на лечението с Вилспокс 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 проследени чрез повторна оценка на чернодробната функция за потвърждаване на данните и след това ИЧФ да се правят често, докато отклоненията се върнат към нормалните стойности. Ако покачането на АСАТ или АЛАТ > 3 пъти ГГН персистира, се препоръчва преустановяване на лечението с Вилспокс. Пациентите, които развият жълтеница или други признаци, предполагащи нарушена чернодробна функция, трябва да прекратят лечението си с Вилспокс.

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

#### Нарушения на кожата

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

#### Остър панкреатит



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

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

#### Хипогликемия

Известно е, че сулфонилуреите може да предизвикат хипогликемия. Пациентите, приемащи вилдаглиптин в комбинация със сулфонилуреен продукт могат да бъдат изложени на риск от възникване на хипогликемия. Поради тази причина, може да се обмисли прилагането на по-ниска доза на сулфонилуреиния продукт, за да се намали риска от възникване на хипогликемия.

#### Операция

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

#### Вилдаглиптин

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

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

Проучвания за лекарствени взаимодействия с дигоксин (субстрат на Р-гликопротеин) и варфарин (субстрат на СYP2С9) при здрави индивиди не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия след едновременно прилагане с вилдаглиптин.

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

#### Комбинация с АСЕ инхибитори

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



Както при другите перорални антидиабетни продукти, хипогликемичния ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включващи тиазиди, кортикостероиди, тироидни продукти и симпатикомиметици.

## Метформин

### *Непрепоръчителни комбинации*

#### *Алкохол*

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

#### *Йодирани контрастни вещества*

Метформин трябва задължително да се спре преди или 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 (напр. 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. Изпитване при здрави доброволци показва, че циметидин, приложен в доза 400 mg два пъти дневно, увеличава 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 дозировка и промяна в лечението на диабета (вж. точка 4.4).

#### *Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба*

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

Глюкокортикоидите, бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран за това и трябва да се извършва по-често проследяване на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на Вилспокс може да бъде коригирана по време на съпътстващото лечение и след преустановяването му.

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

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които влияят на общите бъбречни тубулни транспортни системи, участващи в бъбречното елиминиране на метформин (напр., инхибитори на транспортера на органични катиони-2 [OCT2]/транспортера за екструзия на множество



лекарства и токсини [multidrug and toxin extrusion, MATE], като ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), може да повиши системната експозиция на метформин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Няма проведени клинични проучвания за лечение с Вилспокс. Установено е, обаче, че биоеквивалентността на Вилспокс е както на едновременно приложени вилдаглиптин и метформин (вж. точка 5.2). Представените тук данни се отнасят за едновременното прилагане на вилдаглиптин и метформин, като вилдаглиптин е бил добавен към лечение с метформин. Не са провеждани проучвания, при които към лечение с вилдаглиптин е добавен метформин.

##### Обобщение на профила на безопасност

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

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последствия и стойностите на изследванията за чернодробна функция 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 АЛТ или АСАТ  $\geq 3$  пъти ГГН (класифицирана като наличие при най-малко 2 последователни измервания или при финалната визита пред периода на лечение) е 0,2%.





0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и всички сравнителни лекарствени продукти. Тези повишавания на трансаминазите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или жълтеница.

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

#### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции съобщавани при пациенти, които получават вилдаглиптин в двойно-слепи проучвания, като монотерапия и допълваща терапия са изброени по-долу по системно-органична класификация и абсолютна честота. Нежеланите реакции изброени в Таблица 5 се основават на съществуващата информация в кратката характеристика на продукта метформин в ЕС. По честотата се дефинират като много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); много чести ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 100 mg дневно като допълваща терапия към метформин, сравнени с плацебо плюс метформин, при двойно-слепи проучвания (N=208)**

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

#### Описание на избрани нежелани реакции

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

При клинични изпитвания появата на хипогликемия е честа при пациенти, приемащи вилдаглиптин 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 дневно 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 сулфонилуреен продукт*

**Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно в комбинация с метформин и сулфонилуреен продукт (N=157)**

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести	Хипогликемия
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Замаяност, тремор
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести	Хиперхидроза
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
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 на вилдаглиптин + метформин + глимепирид спрямо 1,9% за групата на 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 3 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 100 mg дневно в комбинация с инсулин (с или без метформин) в хода на двойно-слепи проучвания (N=371)**

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести	Понижение на кръвната захар
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Главоболие, треска
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Гадене, гастроезофагеална рефлуксна болест
Нечести	Диария, метеоризъм

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% в 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).

Допълнителна информация за отделните активни вещества на фиксираната комбинация

*Вилдаглиптин*

**Таблица 4 Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин 100 mg дневно като монотерапия при двойно-слепи проучвания (N=1855)**

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

Описание на избрани нежелани реакции

Общата честота на преустановяване на лечението поради нежелани реакции, в контролирани проучвания с монотерапия, не е по-висока при пациенти лекувани с вилдаглиптин в доза 100 mg дневно (0,3%) в сравнение с приемащите плацебо (0,6%) или сравнителни продукти (0,5%).

В хода на сравнителни контролирани изпитвания като монотерапия, появата на хипогликемия е нечеста, докладвана при 0,4% (7 от 1855) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин 100 mg дневно, спрямо 0,2% (2 от 1082) при пациентите в групите, лекувани с активен сравнителен лекарствен продукт или плацебо, без съобщения 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.



## Метформин

Таблица 5 Нежелани лекарствени реакции за съставката метформин

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много редки	Намаляване на абсорбцията на витамин В <sub>12</sub> и лактатна ацидоза*
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести	Метален вкус
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Гадене, повръщане, диария, коремна болка и липса на апетит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Много редки	Отклонения в стойностите на показателите за чернодробна функция или хепатит**
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много редки	Кожни реакции като еритем, сърбеж или уртикария

\*Намаляване на абсорбцията на витамин В<sub>12</sub> с намаляване на серумните нива се наблюдава много рядко при пациенти на дългосрочно лечение с метформин. Трябва да се има предвид такава етиология, ако при пациента се развие мегалобластна анемия.

\*\*Наблюдавани са изолирани случаи на променени стойности на трансаминазите или хепатит, които отшумяват след преустановяване на лечението с метформин.

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

### Постмаркетингов опит

Таблица 6 Постмаркетингови нежелани реакции

<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
С неизвестна честота	Панкреатит
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
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)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Миалгия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
С неизвестна честота	Уртикария Ексфолиативни или булозни 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, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Няма данни свързани с предозиране с Вилспокс.

##### *Вилдаглиптин*

Информацията по отношение на предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

##### Симптоми

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

##### *Метформин*

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

##### Лечение

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

##### Механизъм на действие

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

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



## Фармакодинамични ефекти

### *Вилдаглиптин*

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

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

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

Чрез повишаване на ендогенното ниво на GLP-1, вилдаглиптин повишава 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 понижава 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:

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

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген, посредством повлияване на гликоген синтезата и повишава транспортния капацитет на специфични типове мембранни глюкозни транспортери (GLUT-1 и GLUT-4).

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



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

- значимо намаляване на абсолютния риск от всяко свързано с диабета усложнение в групата на метформин (29,8 събития/1000 пациент-години) спрямо пациентите оставени само на диета (43,3 събития/1000 пациент-години),  $p=0,0023$  и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфониуреини продукти и на монотерапия с инсулин (40,1 събития/1000 пациент-години),  $p=0,0034$ ;
- значимо намаляване на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: метформин 7,5 събития/1000 пациент-години, само на диета 12,7 събития/1000 пациент-години,  $p=0,017$ ;
- значимо намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1000 пациент-години спрямо само на диета 20,6 събития/1000 пациент-години ( $p=0,011$ ) и спрямо групите на комбинирана терапия със сулфониуреини продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1000 пациент-години ( $p=0,021$ );
- значимо намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1000 пациент-години, само на диета 18 събития/1000 пациент-години ( $p=0,01$ ).

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

В 24-седмично клинично изпитване, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат адекватен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижаване на 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) след добавяне към терапията на пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средното понижаване на нивата на  $HbA_{1c}$  е  $-0,4\%$  при добавяне на вилдаглиптин към метформин и  $-0,5\%$  при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен  $HbA_{1c}$  от 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  $HbA_{1c}$  са подобни на изходните стойности в двете терапевтични групи, а различията по отношение на промяната в телесното тегло и случаите на хипогликемия се запазват.

В 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза: 229,5 mg) след добавяне към терапията на пациенти, при които не е постигнат



контрол с метформин (изходна доза 1928 mg/ден). След 1 година средното понижаване на HbA<sub>1c</sub> е -0,81% при добавяне на вилдаглиптин към метформин (при среден изходен HbA<sub>1c</sub> 8,4%) и -0,85% при добавяне на гликлазид към метформин (при среден изходен HbA<sub>1c</sub> 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 едно 24-седмично клинично изпитване е оценена ефикасността на фиксираната дозова комбинация от вилдаглиптин и метформин (постепенно титрирана до доза от 50 mg/500 mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, които не са приемали преди това други лекарства. Комбинацията вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, понижава HbA<sub>1c</sub> 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% и вилдаглиптин 50 mg, приложен два пъти дневно, с -1,09% при изходен HbA<sub>1c</sub> 8,6%. Понижението на HbA<sub>1c</sub>, наблюдавано при пациенти с изходен HbA<sub>1c</sub> ≥10,0% е по-голямо.

24-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, 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<sub>1c</sub> спрямо плацебо. Коририраната спрямо плацебо разлика в средното понижаване на HbA<sub>1c</sub> спрямо изходната стойност от 8,8% е -0,76%.

Проведено е петгодишно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване при пациенти със захарен диабет тип 2, за да се оцени ефектът на ранно лечение с комбинацията вилдаглиптин и метформин (N=998) спрямо стандартна първоначална монотерапия с метформин, последвана от комбинация с вилдаглиптин (група на последователно лечение) (N=1003) при новодиагностицирани пациенти със захарен диабет тип 2. Схемата с комбинацията на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно плюс метформин води до статистически и клинично значимо относително намаляване на риска “време до потвърден неуспех на първоначалното лечение“ (стойност на HbA<sub>1c</sub> ≥7%), спрямо монотерапия с метформин при нелекувани до момента пациенти със захарен диабет тип 2 през 5-годишната продължителност на проучването (HR [95%CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Честотата на неуспех на първоначалното лечение (стойност на HbA<sub>1c</sub> ≥7%) е 429 (43,6%) пациенти в групата на лечение с комбинацията и 614 (62,1%) пациенти в групата на последователно лечение.

24-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване е проведено при 449 пациенти, за 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 сигнификантно понижава HbA<sub>1c</sub> спрямо плацебо. В общата популация коририраната спрямо плацебо разлика в средното понижаване на HbA<sub>1c</sub> при средна изходна стойност на HbA<sub>1c</sub> 8,8% е -0,72%. В подгрупите, лекувани с инсулин, със или без съпътстващ прием на метформин, коририраното спрямо плацебо средно понижаване на HbA<sub>1c</sub> 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 понижаване 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<sub>1c</sub> при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулина е статистически значимо по-голямо, отколкото при комбинацията плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата на вилдаглиптин, отколкото в плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

#### *Сърдечно-съдов риск*

Мета-анализ на независимите и проспективно предварително определените сърдечно-съдови нежелани събития от проведени 37 клинични изпитвания, фаза III и IV за монотерапия и комбинирана терапия с продължителност над 2 години (средна експозиция 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за сравнителното средство), показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с повишаване на сърдечно-съдовия риск спрямо сравнителните продукти. Съставната крайна точка на предварително определените сериозни сърдечно-съдови събития (MACE), включващи остър инфаркт на миокарда, инсулт или сърдечно-съдова смърт, 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)]. Сериозно сърдечно-съдово събитие е възникнало при 83 от 9599 (0,86%) от пациентите лекувани с вилдаглиптин и при 85 от 7102 (1,02%) при пациентите, лекувани със сравнителния продукт. Оценка на всеки отделен MACE компонент показва, че няма повишен риск (подобно M-H RR). Потвърдените случаи на сърдечна недостатъчност (HF), дефинирани като сърдечна недостатъчност, изискваща хоспитализация или нововъзникнала сърдечна недостатъчност са докладвани при 41 (0,43%) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и 32 (0,45%) от пациентите, лекувани със сравнителния продукт с 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 референтния лекарствен продукт, съдържащ вилдаглиптин в комбинация с метформин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Вилдаглиптин и метформин

#### *Абсорбция*

Доказана е биоеквивалентност на фиксираната комбинация на вилдаглиптин и метформин хидрохлорид при три различни дозировки (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg и 50 mg/1000 mg) спрямо комбинация от отделни таблетки вилдаглиптин и метформин хидрохлорид в съответстващите дози.

Храната не повлиява степента и скоростта на абсорбция на вилдаглиптин от Вилспокс. Скоростта и степента на абсорбция на метформин от Вилспокс 50 mg/1000 mg са намалени, когато се прилага едновременно с храна, което се отразява в понижаване на C<sub>max</sub> с 26%, AUC със 7% и забавяне на достигането на t<sub>max</sub> (2,0 до 4,0 часа).

Последващото изложение отразява фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества във Вилспокс.

### Вилдаглиптин



### *Абсорбция*

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

### *Разпределение*

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

### *Биотрансформация*

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

### *Елиминиране*

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

### *Линейност/нелинейност*

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

### *Характеристики при пациентите*

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

Възраст: При здрави индивиди в старческа възраст ( $\geq 70$  години), общата експозиция на вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) се увеличава с 32%, с 18% повишаване на пиковата плазмена концентрация в сравнение със здрави млади индивиди (18-40 години). Счита се,



обаче, че тези промени не са клинично значими. Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

**Чернодробно увреждане:** При пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (клас А-С по Child-Pugh) няма клинично значими промени (максимум ~30%) при експозицията на вилдаглиптин.

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

**Етническа група:** Ограничените данни предполагат, че етническата принадлежност не оказва голяма влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

### Метформин

#### *Абсорбция*

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

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

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

#### *Разпределение*

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

#### *Биотрансформация*

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

#### *Елиминиране*

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**



При животни са проведени експериментални проучвания с продължителност до 13 седмици с комбинацията от веществата, съдържащи се във Вилспокс. Не се установяват нови прояви на токсичност с тази комбинация. Следващите данни са установени в проучванията проведени с вилдаглиптин и метформин поотделно.

#### Вилдаглиптин

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

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

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

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

Проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове не дава данни за нарушения във фертилитета, репродукцията или ранното ембрионално развитие в резултат на лечението с вилдаглиптин. Ембрио-феталната токсичност е оценявана при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра се наблюдава при плъхове във връзка с намалени параметри на телесното тегло на майчиния организъм с доза, при която няма ефект, от 75 mg/kg (10 пъти над експозицията при хора). При зайци, намалено телесно тегло и промени на скелета, показателни за забавяне в развитието, са отбелязани само при наличието на тежка токсичност за майчиния организъм с доза, при която няма ефект, 50 mg/kg (9 пъти над експозицията при хора). При плъхове е проведено пре- и постнатално проучване за развитие. Находки се наблюдават само във връзка с токсичност при майчиния организъм при  $\geq 150$  mg/kg и включват преходно намаляване на телесното тегло и намалена двигателна активност в F1 поколението.

Двугодишно проучване за карциногенност е проведено при плъхове при перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимално препоръчваната доза). Не се наблюдава повишаване на честотата на туморите, които биха могли да се отнесат към вилдаглиптин. Друго двугодишно проучване за карциногенност е проведено при мишки с перорални дози до 1000 mg/kg. Повишената честота на аденокарцином на гърдата и хемангиосарком се наблюдава при доза, при която няма ефект, съответно, от 500 mg/kg (59 пъти експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти експозицията при хора). Счита се, че повишената честота на тези тумори при мишки не представлява значим риск за хората, въз основа на липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и основния му метаболит, появата на туморите само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при която са наблюдавани туморите.

В 13-седмично проучване за токсичност при маймуни макаци, кожни лезии са отбелязани при дози  $\geq 5$  mg/kg/ден. Те се локализиращат винаги по крайниците (ръцете, ходилата, ушите и опашката). При 5 mg/kg/ден (приблизителен еквивалент на AUC експозицията при хора при доза 100 mg), са наблюдавани само мехури. Те са обратими независимо от това, че лечението е продължено и не са свързани хистопатологични аномалии. Напукана кожа, лющеща се кожа,



струпеи и рани на опашката с корелиращи хистопатологични промени са наблюдавани при дози  $\geq 20$  mg/kg/ден (приблизително 3 пъти AUC експозицията при хора при доза 100 mg). Некротични лезии на опашката се наблюдават при  $\geq 80$  mg/kg/ден. Кожните лезии не са обратими при маймуни, лекувани със 160 mg/kg/ден по време на 4-седмичния възстановителен период.

### Метформин

Неклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката:*

Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

*Филмово покритие:*

Хипромелоза 2910 3сР

Титанов диоксид (Е 171)

Железен оксид, жълт (Е 172)

Макрогол 4000

Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

РА/Alu/PVC/Alu 2 години

PCTFE/PVC/Alu 18 месеца

PVC/PE/PVDC/Alu 18 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

- Алуминий/Алуминий (РА/Alu/PVC//Alu) блистер
- Полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/PVC//Alu блистер
- Поливинилхлорид/Полиетилен/Поливинилиден хлорид/Алуминий (PVC/PE/PVDC//Alu) блистер



Предлага се в опаковки, съдържащи 30 или 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.  
Verovskova 57, 1000 Ljubljana  
Словения

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Вилспокс 50 mg/850 mg: 20170218  
Вилспокс 50 mg/1000 mg: 20170219

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

Дата на първо разрешаване: 23.06.2017  
Дата на последно подновяване: 07.09.2022

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2022

