

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рез. № 20170283
Разрешение № 62304 26-04-2023
ВГ/МА/МР
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДАЛМЕВИН 50 mg таблетки
DALMEVIN 50 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (vildagliptin).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 48 mg лактоза.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка
Бели до светло жълти, кръгли с плоски скосени ръбове нефилмирани таблетки, гладки от двете страни с диаметър 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- като монотерапия при пациенти, за които метформин е неподходящ поради противопоказания или непоносимост.

- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1 за налични данни относно различните комбинации)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Когато се прилага като монотерапия, в комбинация с метформин, в комбинация с тиазолидиндион, в комбинация с метформин и сулфонилурея или в комбинация с инсулин (със или без метформин) препоръчителната дневна доза вилдаглиптин е 100 mg, приемани като една доза от 50 mg сутрин и една доза от 50 mg вечер.

Когато се прилага в двойна комбинация със сулфонилурея, препоръчителната доза вилдаглиптин е 50 mg веднъж дневно, приемани сутрин. В тази група пациенти вилдаглиптин 100 mg дневно не е бил по-ефективен от вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно.

Когато се прилага в комбинация със сулфонилурея, може да се обмисли по-ниска доза сулфонилурея, за да се намали рискът от хипогликемия.

Дози по-високи от 100 mg не се препоръчват.

Ако се пропусне приема на доза вилдаглиптин, той трябва да бъде приет веднага след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в един ден.



Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин като тройна перорална терапия в комбинация с метформин и тиазолидиндион не е установена.

Допълнителна информация при специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вижте точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

ДАЛМЕВИН не трябва да бъде прилаган при пациенти с чернодробно увреждане, включително при пациенти със стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST) преди лечение >3 пъти горната граница на нормата (ГГН) (вижте също точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

ДАЛМЕВИН не се препоръчва за употреба при деца и юноши (<18 години). Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин при деца и юноши (<18 години) не са установени. Няма налични данни (вижте също точка 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение.

ДАЛМЕВИН може да се прилага със или без храна (вижте също точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Вилдаглиптин не е заместител на инсулин при инсулин-зависими пациенти. ДАЛМЕВИН не трябва да се прилага при пациенти с диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Бъбречно увреждане

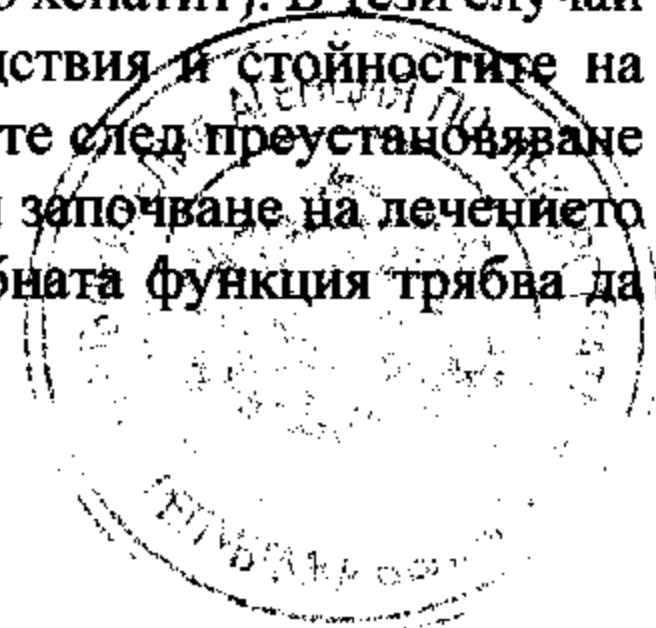
Опитът при пациенти с ESRD на хемодиализа е ограничен. Поради това, ДАЛМЕВИН трябва да се прилага с внимание при тези пациенти (вижте също точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

ДАЛМЕВИН не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително пациенти със стойности преди лечение на ALT или AST $> 3x$ ГГН (вижте също точки 4.2 и 5.2).

Мониторинг на чернодробните ензими

Съобщавани са редки случаи на чернодробна дисфункция (включително хепатит). В тези случаи пациентите обичайно са били асимптоматични, без клинични последици и стойностите на изследванията на чернодробната функция са се върнали към нормалните след преустановяване на лечението. Трябва да се извършват чернодробни изследвания преди започване на лечението с вилдаглиптин, за да се знае изходното ниво на пациента. Чернодробната функция трябва да



бъде проследявана по време на лечението с вилдаглиптин на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Пациентите, при които се повишат стойностите на трансaminaзите, трябва да бъдат контролирани с повторно изследване на чернодробната функция за потвърждаване на резултатите и след това да бъдат проследявани с често изследване на чернодробната функция до достигане на нормални стойности. Препоръчва се преустановяване на лечението с вилдаглиптин, ако повишаването на AST или ALT три пъти над ГГН или повече персистира.

Пациентите, които развият жълтеница или други признаци, предполагащи чернодробна дисфункция, трябва да преустановят лечението с вилдаглиптин.

След преустановяване на лечението с вилдаглиптин и нормализиране на тестовете за чернодробна функция, лечението с вилдаглиптин не трябва да бъде започвано отново.

Сърдечна недостатъчност

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

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

Нарушения на кожата

При неклинични токсикологични проучвания са съобщавани нарушения на кожата по крайниците при маймуни, в това число мехури и разязвявания (вижте точка 5.3). Въпреки че при клиничните изпитвания не е наблюдавана повишена честота на кожни лезии, опитът при пациенти с кожни усложнения в резултат на диабет е ограничен. В допълнение, са налични постмаркетингови съобщения за булозни и ексфолиативни кожни лезии. Поради това, при спазване на рутинните здравни грижи за пациентите с диабет, се препоръчва мониторинг за нарушения на кожата като мехури и разязвявания.

Остър панкреатит

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

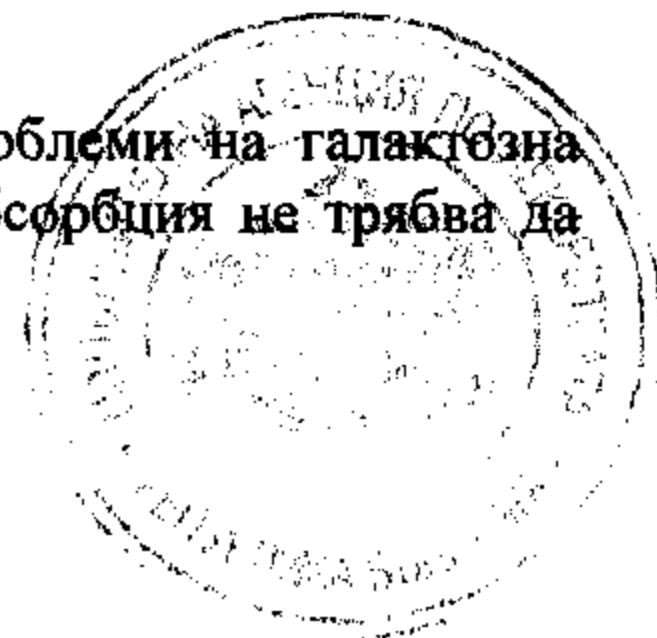
Ако се подозира панкреатит, вилдаглиптин трябва да бъде преустановен; ако се потвърди остър панкреатит, вилдаглиптин не трябва да бъде започван отново. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за остър панкреатит.

Хипогликемия

Известно е, че сулфонилурейните продукти могат да причинят хипогликемия. Пациентите, които приемат вилдаглиптин в комбинация със сулфонилурейен продукт може да са изложени на риск от хипогликемия. Поради тази причина може да се обмисли по-ниска доза на сулфонилурейния продукт, за да се намали рискът от хипогликемия.

Помощни вещества

ДАЛМЕВИН съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.



Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. се счита, че не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействие със съвместно приемани лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на цитохром Р (СУР) 450 ензима и не инхибира или индуцира СУР 450 ензимите, няма вероятност за взаимодействие с активните вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Комбинация с пиоглитазон, метформин и глибурид

Резултатите от проведени проучвания с тези перорални антидиабетици не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Дигоксин (субстрат на Pgp), варфарин (СУР2С9 субстрат)

Клиничните проучвания, проведени при здрави субекти не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Въпреки това, това не е установено в таргетната популация.

Комбинация с амлодипин, рамиприл, валсартан или симвастатин

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.

Комбинация с АСЕ инхибитори

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни от употребата на вилдаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради липса на данни при хора, ДАЛМЕВИН не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

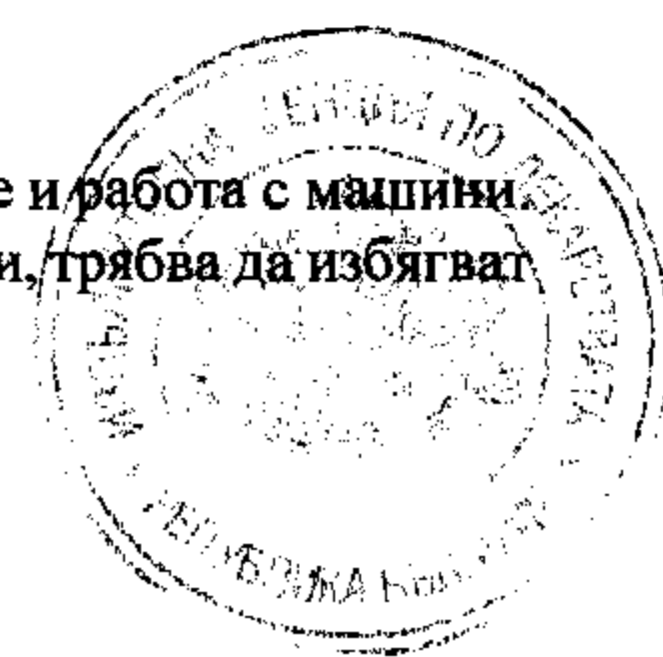
Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на вилдаглиптин в кърмата. ДАЛМЕВИН не трябва да се използва при кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания на ефектите на вилдаглиптин върху фертилитета при хора (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 почувстват замаяност като нежелана лекарствена реакция, трябва да избягват да шофират или да използват машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени от общо 5 451 пациенти с експозиция на вилдаглиптин при дневна доза 100 mg (50 mg два пъти дневно) в рандомизирани, двойнослепи, плацебоконтролирани изпитвания с продължителност най-малко 12 седмици. От тези пациенти, 4 622 пациенти получават вилдаглиптин като монотерапия, а 829 пациенти получават плацебо. По-голямата част от нежеланите реакции в тези изпитвания са леко изразени и преходни, и не изискват преустановяване на лечението. Не се установява връзка между нежеланите реакции и възраст, етническа принадлежност, продължителност на експозицията, или дневната доза. Съобщава се за хипогликемия при пациенти, които получават вилдаглиптин едновременно със сулфониурея и инсулин. Съобщава се за риск от възникване на остър панкреатит при употребата на вилдаглиптин (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, които са приемали вилдаглиптин, в двойнослепи проучвания като монотерапия и като добавъчна терапия са посочени по-долу за всяка индикация съобразно класификацията система-орган-клас и по абсолютна честота. Категориите за честота са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни). Във всяка от групите по честота нежеланите лекарствени реакции са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 – Нежелани реакции, съобщавани при пациенти, които получават вилдаглиптин като монотерапия или като допълваща терапия в контролирани клинични проучвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас – нежелана реакция	Честота
<i>Инфекции и инфестации</i>	
Назофарингит	Много чести
Инфекции на горните дихателни пътища	Чести
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Хипогликемия	Нечести
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Тремор	Чести
<i>Нарушения на очите</i>	
Замъглено зрение	Чести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Запек	Чести
Гадене	Чести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Диария	Чести
Коремна болка, включително в горната част на корема	Чести
Повръщане	Чести
Флатуленция	Нечести
Панкреатит	Редки
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Хепатит	С неизвестна честота*

<i>Системо-органичен клас – нежелана реакция</i>	<i>Честота</i>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Хиперхидроза	Чести
Обрив	Чести
Пруритус	Чести
Дерматит	Чести
Уртикария	Нечести
Аксофолиативни и булозни кожни лезии, включително булозен пемфигоид	С неизвестна честота*
Кожен васкулит	С неизвестна честота*
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Артралгия	Чести
Миалгия	Чести
<i>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</i>	
Еректилна дисфункция	Нечести
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Астения	Чести
Периферен оток	Чести
Умора	Нечести
Втрисане	Нечести
<i>Изследвания</i>	
Отклонение в чернодробните функционални показатели	Нечести
Повишаване на теллото	Нечести
*Въз основа на постмаркетинговия опит	

Описание на избрани нежелани реакции

Чернодробно увреждане

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит). В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и чернодробната функция се възвръща до нормална след прекратяване на лечението. В данните от контролирани изпитвания като монотерапия и като допълваща терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛАТ или АСАТ ≥ 3 пъти ГН (класифицирана като наличие при най-малко 2 последователни измервания или при финалната on-treatment визита) е 0,2%, 0,3% и 0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и всички сравнителни продукти. Тези повишавания на трансаминазите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или жълтеница.

Ангиоедем

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

Хипогликемия

В сравнителни, контролирани проучвания на монотерапия, хипогликемията е нечеста при използване на вилдаглиптин (0,4%) като монотерапия спрямо активен сравнителен продукт или плацебо (0,2%). Няма съобщения за тежки или сериозни събития на хипогликемия. При употреба като допълваща терапия към метформин, хипогликемия възниква при 1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,4% от пациентите на плацебо. При добавяне на пиоглитазон, хипогликемия възниква при 0,6% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин, и при 1,9% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно, хипогликемия възниква

при 1,2% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,6% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно и метформин, хипогликемия възниква при 5,1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите на плацебо. При пациенти, приемащи вилдаглиптин в комбинация с инсулин, честотата на възникване на хипогликемия е 14% за вилдаглиптин и 16% за плацебо.

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

Информацията по отношение на предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми

Информация за вероятните симптоми при предозиране е получена от изпитване за поносимост на покачваща се доза при здрави субекти, на които е прилаган вилдаглиптин за 10 дни. При доза 400 mg има три случая на болка в мускулите и индивидуални случаи на лека до преходна парестезия, треска, оток и преходно повишение в липазните нива. При 600 mg един субект е получил оток на краката и ръцете и повишени нива на креатинин фосфокиназата (СРК), аспартат аминотрансферазата (AST), С-реактивния протеин (CRP) и нивата на миоглобин. Трима други пациенти са имали оток на краката, с парестезия при два случая. Всички симптоми и отклонения в лабораторните изследвания са отзвучали без лечение след преустановяване на изпитвания лекарствен продукт.

Овладяване

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

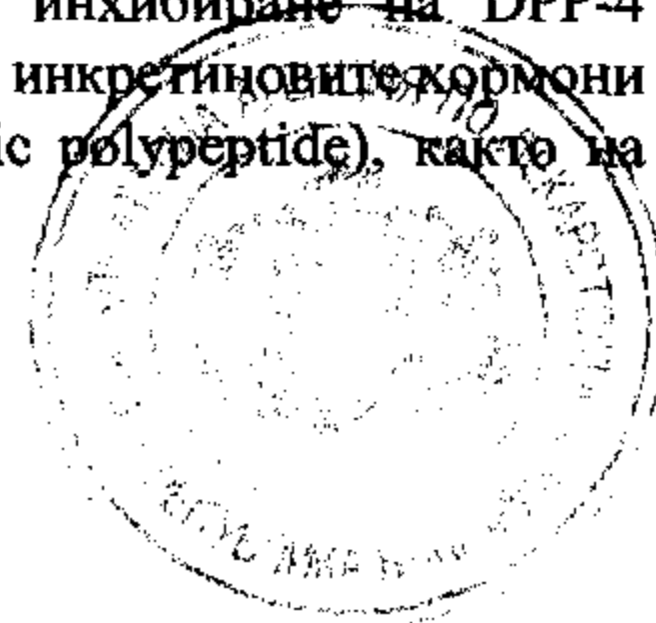
5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Механизъм на действие

След приложение на вилдаглиптин се наблюдава бързо и пълно инхибиране на DPP-4 активността, което има за резултат повишаване на ендогенните нива на инкретиновите хормони GLP-1 (glucagon-like peptide 1) и GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), както на гладно, така и след хранене.



Фармакодинамични ефекти

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

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

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

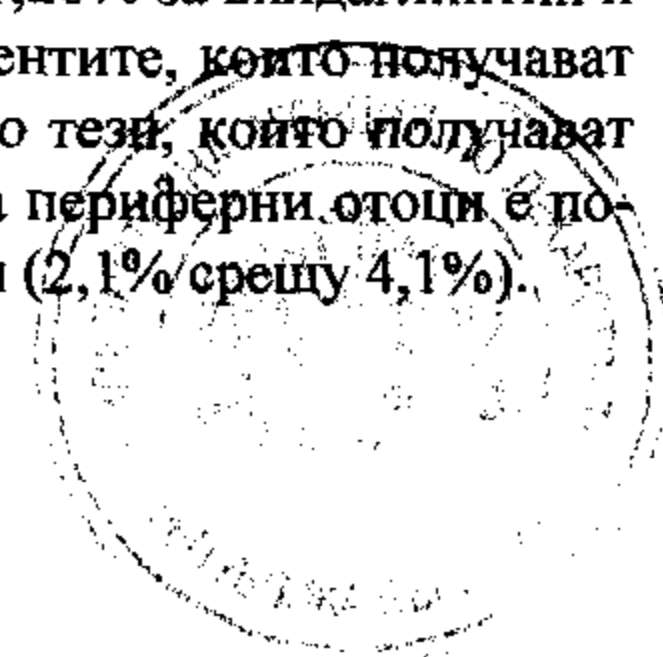
Над 15 000 пациенти със захарен диабет тип 2 участват в двойнослепи плацебо- или активно контролирани клинични изпитвания с продължителност на лечението над 2 години. При тези проучвания вилдаглиптин се прилага на повече от 9 000 пациенти в дневни дози от 50 mg веднъж дневно, 50 mg два пъти дневно или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

Като цяло, вилдаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия или когато се прилага в комбинация с метформин, сулфонилуреен продукт и тиазолидиндион, което се оценява по клинично значимото понижаване на стойностите на HbA1c в края на изпитването спрямо изходните стойности (вижте Таблица 2).

В хода на клиничните изпитвания степента на понижаване на HbA1c с вилдаглиптин е била по-голяма при пациенти с по-висока изходна стойност на HbA1c.

При 52-седмично двойносляпо контролирано изпитване, където вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) намалява изходния HbA1c с -1% в сравнение с -1,6% за метформин (титриран до 2 g дневно), не се достига статистическия показател за не по-малка ефикасност. Пациентите, лекувани с вилдаглиптин, съобщават за значимо по-ниска честота на стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции спрямо тези, лекувани с метформин.

При 24-седмично двойносляпо контролирано изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с розиглитазон (8 mg веднъж дневно). Средното намаление е -1,20% за вилдаглиптин и -1,48% за розиглитазон при пациенти с изходен HbA1c от 8,7%. Пациентите, които получават розиглитазон, повишават телесното си тегло средно с (+1,6 kg), докато тези, които получават вилдаглиптин, не повишават телесното си тегло (-0,3 kg). Честотата на периферни отоци е по-ниска в групата на вилдаглиптин в сравнение с групата на розиглитазон (2,1% срещу 4,1%).



При клинично изпитване с продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (до 320 mg дневно). На втората година средното понижение на нивата на HbA1c е -0,5% за вилдаглиптин и -0,6% за гликлазид от средни изходни стойности на HbA1c 8,6%. Вилдаглиптин не показва статистически значима не по-малка ефективност спрямо гликлазид. Вилдаглиптин се свързва с по-малко случаи на хипогликемия (0,7%) отколкото гликлазид (1,7%).

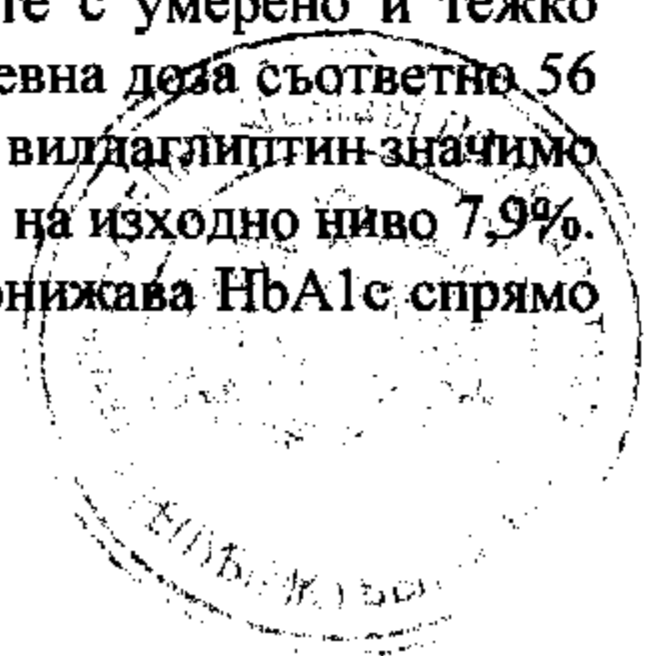
При 24-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат задоволителен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижение на нивата на HbA1c при среден изходен HbA1c от 8,4% е -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Следното повишение 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 продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg дневно – средна доза през 2те години: 4,6 mg) при пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средното понижение на нивата на HbA1c е -0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен HbA1c 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 съществено 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 промяна на HbA1c спрямо изходното ниво са еднакви с изходните стойности в двете терапевтични групи, а различията по отношение на промяната в телесното тегло и 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, непостигнали контрол с метформин (изходна доза на метформин 1928 mg дневно). След 1 година средното понижение на HbA1c е -0,81% при добавяне на вилдаглиптин към метформин (среден изходен HbA1c 8,4%) и -0,85% при добавяне на гликлазид към метформин (при среден изходен HbA1c 8,5%); показана е статистически значима не по-малка ефикасност (95% CI -0,11 -0,20). Промяната в телесното тегло е +0,1 kg при вилдаглиптин спрямо +1,4 kg при гликлазид.

При 24-седмично изпитване е оценена ефикасността на фиксираната дозова комбинация от вилдаглиптин и метформин (постепенно титрирана до доза от 50mg/500 mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, неприемали преди това други лекарства. Комбинацията вилдаглиптин/ метформин 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, понижава HbA1c с -1,82%, вилдаглиптин/ метформин 50 mg/500 mg, приложена два пъти дневно, с -1,61%, метформин 1000 mg, приложен два пъти дневно, с -1,36%, а вилдаглиптин 50 mg, приложен два пъти дневно, с -1,09% при изходен HbA1c 8,6%. Понижението на HbA1c, наблюдавано при пациенти с изходен HbA1c \geq 10,0% е по-голямо.

Проведено е 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване, за да се оцени терапевтичният ефект на вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 515 пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане (N=294) или тежко бъбречно увреждане (N=221). Съответно 68,8% и 80,5% от пациентите с умерено и тежко бъбречно увреждане са лекувани с инсулин на изходно ниво (средна дневна доза съответно 56 единици и 51,6 единици). При пациентите с умерено бъбречно увреждане вилдаглиптин значимо понижава HbA1c спрямо плацебо (разлика от -0,53%) от средна стойност на изходно ниво 7,9%. При пациентите с тежко бъбречно увреждане вилдаглиптин значимо понижава HbA1c спрямо плацебо (разлика -0,56%) от средна стойност на изходно ниво 7,7%.



Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване 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 значимо понижава HbA1c спрямо плацебо. Коригираната спрямо плацебо разлика в понижението на HbA1c спрямо изходно ниво от 8,8% е -0,76%.

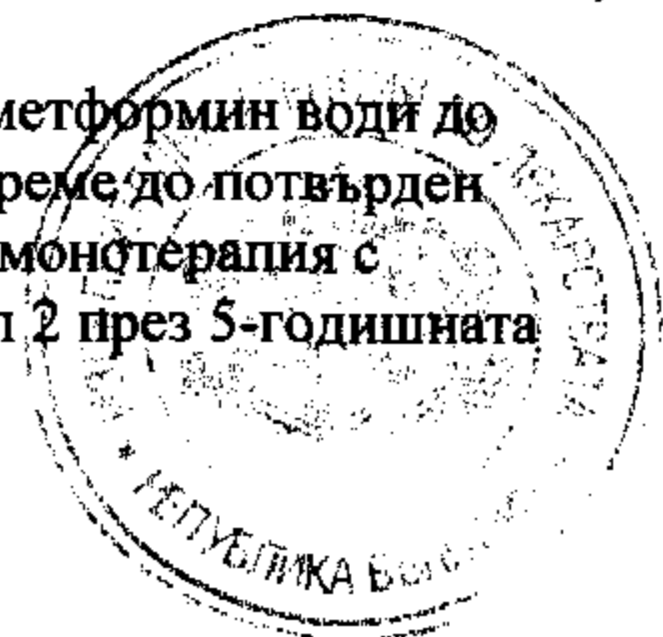
Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване при 449 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация със стабилна доза базален или смесен инсулин (средна дневна доза от 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин значимо понижава HbA1c спрямо плацебо. В общата популация коригираното спрямо плацебо понижение от средна изходна стойност на HbA1c 8,8% е 0,72%. В подгрупите, лекувани с инсулин с или без съпътстващ прием на метформин, коригираното спрямо плацебо средно понижение на HbA1c е съответно -0,63% и -0,84%. Честотата на хипогликемия в общата популация е 8,4% и 7,2%, съответно в групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемащи вилдаглиптин, не се наблюдава повишение на теглото (+0,2 kg), докато при приемащите плацебо се наблюдава понижение на теглото (-0,7 kg).

При друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал захарен диабет тип 2, при които не е постигнат адекватен контрол с лечението с инсулин (кратко и дългодействащ, средна доза на инсулин от 80 IU дневно), средното понижение на HbA1c при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулин 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 спрямо плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

Проведено е 52-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване при пациенти с диабет тип 2 и застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас по NYHA I-III), за да се оцени ефекта на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=128) спрямо плацебо N=126) върху фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF). Приложението на вилдаглиптин не е свързано с промяна във функцията на лявата камера или с влошаване на съществуваща ЗСН. Като цяло предварително определените нежелани сърдечно-съдови събития са балансирани. Наблюдават се повече сърдечно-съдови събития при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III по NYHA, лекувани с вилдаглиптин спрямо плацебо. Въпреки това на изходно ниво съществува дисбаланс по отношение на сърдечно-съдовия риск в полза на плацебо и броят на събитията е нисък, което изключва категорични заключения. Вилдаглиптин значимо понижава HbA1c спрямо плацебо на 16-та седмица (разлика от 0,6%) при средно изходно ниво от 7,8%. В подгрупата с клас III по NYHA понижението HbA1c, сравнено с плацебо е по-ниско (0,3% разлика), но не може да се направи заключение поради малкия брой пациенти (n=44). Честотата на случаите на хипогликемия в общата популация е съответно 4,7% и 5,6% в групите на вилдаглиптин и плацебо.

Проведено е петгодишно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване (VERIFY) при пациенти със захарен диабет тип 2, за да се оцени ефектът на ранно лечение с комбинацията вилдаглиптин и метформин (N=998) спрямо стандартна първоначална монотерапия с метформин, последвана от комбинация с вилдаглиптин (група на последователно лечение) (N=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 HbA1c $\geq 7\%$), спрямо монотерапия с метформин при нелекувани до момента пациенти със захарен диабет тип 2 през 5-годишната



продължителност на проучването (HR [95%CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0.001). Честотата на неуспех на първоначалното лечение (стойност на HbA1c \geq 7%) е 429 (43,6%) пациенти в групата на лечение с комбинацията и 614 (62,1%) пациенти в групата на последователно лечение.

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 комбинираните активни и плацебо сравнителни продукти [Относителен риск по Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE настъпва при 83 от 9 599 (0,86%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин и при 85 от 7 102 (1,20%) пациенти, лекувани със сравнителен продукт. Оценката на всеки отделен компонент на MACE не показва повишен риск (подобен M-H RR). Събития с потвърдена сърдечна недостатъчност (CH), дефинирана като CH, изискваща хоспитализация, или новопоявила се CH се съобщават при 41 (0,43%) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 32 (0,45%) от пациентите, лекувани със сравнителен продукт M-H RR 1,08 (95 CI 0,68-1,70).

Таблица 2 – Основни резултати за ефикасност на вилдаглиптин при плацебо контролирани изпитвания за монотерапия и при изпитвания за допълваща терапия (първична ITT популация за ефикасност)

Плацебо контролирани изпитвания - монотерапия	Средни изходни стойности на HbA1c (%)	Средна промяна спрямо изходните стойности на HbA1c (%) на 24-та седмица	Плацебо коригирана средна промяна на HbA1c (%) на 24-та седмица (95%CI)
Проучване 2301: вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
Проучване 2384: вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)

*p<0.05 за сравнение спрямо плацебо



Проучвания за комбинирана/ допълваща терапия	Средни изходни стойности на HbA1c (%)	Средна промяна спрямо изходните стойности на HbA1c (%) на 24-та седмица	Плацебо коригирана средна промяна на HbA1c (%) на 24-та седмица (95%CI)
вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + метформин (N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
вилдаглиптин 50 mg дневно + глимепирид (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + пиоглитазон (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + метформин + глимепирид (N=152)	8.8	-1.0	-0.8* (-1.0, -0.5)
*p<0.05 за сравнение спрямо плацебо + компаратор			

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вилдаглиптин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

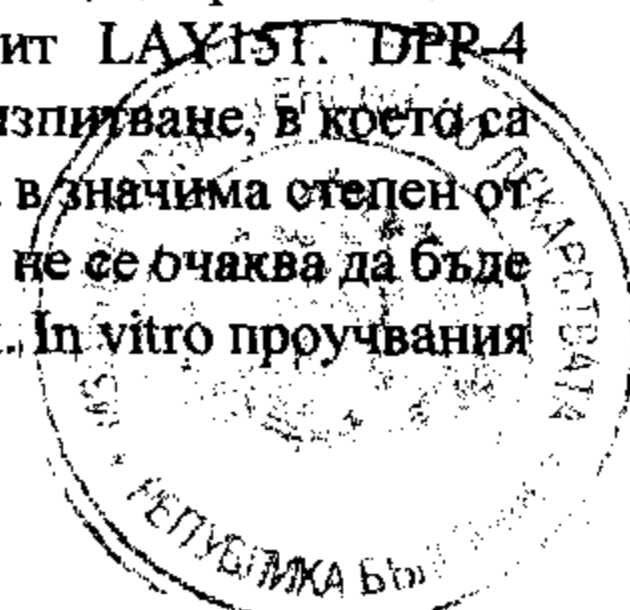
След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации се наблюдават след 1,7 часа. Храната леко забавя времето за достигане на пикови плазмени концентрации до 2,5 часа, но не повлиява общата експозиция (AUC). Приложението на вилдаглиптин с храна води до намаляване на C_{max} (19%). Въпреки това, степента на тази промяна не е клинично значима, така че вилдаглиптин може да бъде приеман със или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

Разпределение

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

Биотрансформация

69% от дозата вилдаглиптин се метаболизира, което е основният път на елиминиране при хора. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на цианогрупата на 57% от дозата вилдаглиптин, проследван от глюкоронид (BQS867) и продуктите на amidна хидролиза (4% от дозата). In vitro данни от човешки бъбречни микрозомални системи сочат, че бъбрекът може да е един от основните органи, допринасящи за хидролизата на вилдаглиптин до неговия основен неактивен метаболит LAY151. DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин въз основа на in vivo изпитване, в което са използвани плъхове с дефицит на DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира в значима степен от CYP 450 ензимите. Следователно, метаболитният клирънс на вилдаглиптин не се очаква да бъде повлиян от съвместно приложение с CYP 450 инхибитори и/или индуктори. In vitro проучвания



демонстрират, че вилдаглиптин не инхибира/ индуцира CYP 450 ензимите. Поради това, вилдаглиптин няма вероятност да повлияе метаболитния клирънс на съвместно прилагани лекарства, метаболизирани от CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминиране

След перорално приложение на [14C] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се екскретира в урината и 15% от дозата се установява в изпражненията. Бъбречната екскреция на непроменен вилдаглиптин е 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение при здрави субекти общия плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е съответно 41 и 13 l/h. Следният елиминационен полуживот след интравенозно приложение е приблизително 2 часа. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

Линейност/ нелинейности

Стах на вилдаглиптин и площта под кривата на плазмените концентрации спрямо времето (AUC) се увеличава приблизително пропорционално на дозата в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Характеристики при специфични групи пациенти

Пол

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

Пациенти в старческа възраст

При здрави пациенти в старческа възраст (≥ 70 години) общата експозиция на вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) се повишава с 32%, при 18% повишение на пиковите плазмени концентрации в сравнение с тези при млади здрави субекти (18-40 години). Тези промени обаче не се считат за клинично значими. DPP-4 инхибирането на вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

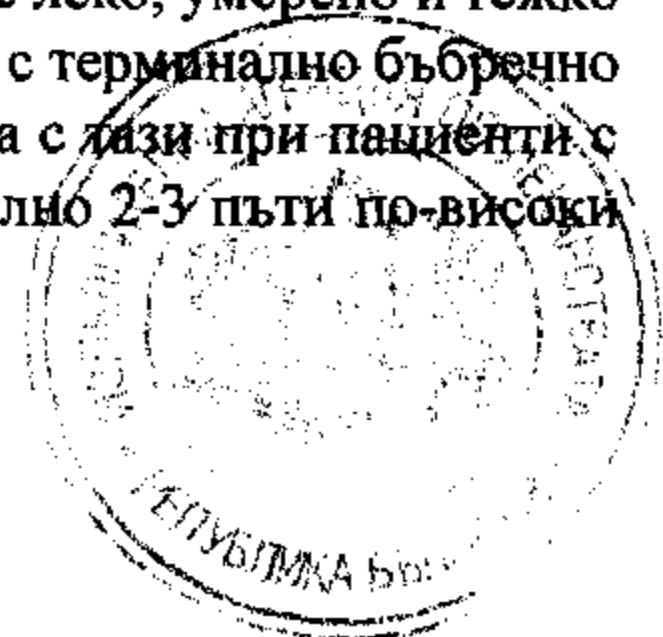
Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

AUC на вилдаглиптин се повишава средно 1,4; 1,7 и 2 пъти съответно при леко, умерено и тежко бъбречно увреждане спрямо нормални здрави контроли. AUC на метаболитите LAY151 и BQS867 се повишава средно с 1,5; 3 и 7 пъти съответно при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Ограничените данни от приложение при пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD) показват, че експозицията на вилдаглиптин е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Концентрациите на LAY151 са приблизително 2-3 пъти по-високи отколкото при пациенти с тежко бъбречно увреждане.



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

Етническа група

Ограничените данни предполагат, че расата не оказва сериозно влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При кучета се наблюдава забавяне на провеждането на импулси в сърцето при доза без клиничен ефект от 15 mg/kg (7 пъти над експозицията при хора въз основа на C_{max}).

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

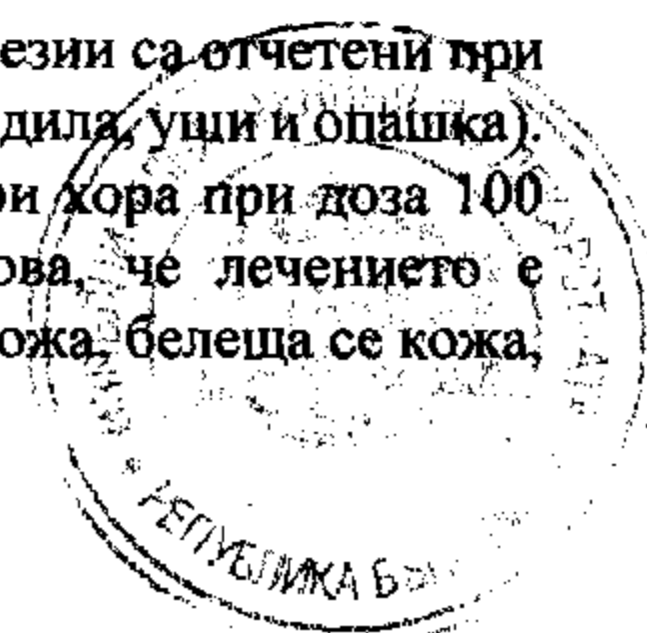
Стомашно-чревни симптоми, особено меки изпражнения, изпражнения със слюз, диария и, при високи дози, кръв в изпражненията са наблюдавани при кучета. Ниво без клиничен ефект не е достигнато.

Вилдаглиптин не е бил мутагенен при конвенционални *in vitro* и *in vivo* изпитвания за генотоксичност.

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

Двугодишно проучване за карциногенност е проведено при плъхове с перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимално препоръчителната доза). Не се наблюдава увеличение на честотата на туморите, които биха могли да са в резултат на вилдаглиптин. Друго двугодишно проучване за карциногенност е проведено при мишки, с перорални дози до 1000 mg/kg. Повишена честота на аденокарцином на гърдата и хемангиосарком се наблюдава при доза без клиничен ефект от съответно 500 mg/kg (59 пъти над експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти над експозицията при хора). Счита се, че повишената честота на тези тумори при мишки не представлява съществен риск за хората поради липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и основният му метаболит, появата на туморите само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при които са наблюдавани туморите.

При 13-седмично токсикологично проучване при маймуни макаци кожни лезии са отчетени при дози ≥ 5 mg/kg дневно. Те се локализиращат предимно по крайниците (ръце, ходила, уши и опашка). При 5 mg/kg дневно (приблизителен еквивалент на AUC експозицията при хора при доза 100 mg) са наблюдавани само мехури. Те са обратими, независимо от това, че лечението е продължено, и не са свързани с хистопатологични аномалии. Лющеща се кожа, белеща се кожа,



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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Безводна лактоза
Натриев нищестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Налични са картонени кутии, съдържащи 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180, 336 таблетки, опаковани в Alu-Alu (PA/Alu/PVC – Alu) блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20170283

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

Дата на първо разрешаване: 27 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

2023-03-13

