

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170337
Разрешение №	
BG/MA/MP -	65731 12-06-2024
Одобрение №	/

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

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

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

ДАЛТЕКС е показан 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 (вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни за различни комбинации).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Възрастни с нормална бъбречна функция ( $GFR \geq 90$  ml/min)*

Дозата на антихипергликемичната терапия с ДАЛТЕКС трябва да бъде индивидуализирана въз основа на текущата схема на пациента, ефективността и поносимостта, като не се превишава максималната препоръчителна дневна доза от 100 mg вилдаглиптин. ДАЛТЕКС може да се започне като една таблетка от 50 mg/850 mg или като една таблетка от 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, една таблетка сутрин и една таблетка вечер.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с максимална поносима доза метформин, прилаган като монотерапия: Началната доза на ДАЛТЕКС трябва да 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: ДАЛТЕКС трябва да бъде започнат в същите дози на вилдаглиптин и метформин като приеманите до момента.

- При пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с двойна комбинация с



метформин и сулфонилурейно производно: Дозата ДАЛТЕКС трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата на метформин трябва да бъде подобна на приеманата до момента. Когато ДАЛТЕКС се прилага в комбинация със сулфонилурейно производно, може да се има предвид по-ниска доза на сулфонилурейното производно, за да се намали рискът от хипогликемия.

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

Дозата ДАЛТЕКС трябва да предоставя вилдаглиптин в доза от 50 mg два пъти дневно (100 mg обща дневна доза), а дозата метформин трябва да е бѐде подобна на приеманата до момента.

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

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Тѐй като метформин се екскретира през бѐбреците, а пациентите в старческа възраст показват тенденция към намалена бѐбречна функция, при пациенти, които приемат ДАЛТЕКС, бѐбречната функция трябва да бѐде редовно проследявана (вижте точки 4.4 и 5.2).

##### *Бѐбречно увреждане*

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това – поне веднѐж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бѐбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бѐбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бѐде разделена на 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бѐдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с  $GFR < 60$  ml/min.

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

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

##### *Чернодробно увреждане*

ДАЛТЕКС не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително при тези със стойности на аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST) преди започване на лечението  $> 3$  пъти нормалната горна граница (ULN) (вижте точка 4.8).

##### *Педиатрична популация*

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



Няма налични данни.

#### Начин на приложение

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

#### **4.3 Противопоказания**

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

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

##### Общи

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

##### Лактатна ацидоза

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

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всички състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вижте точки 4.3 и 4.5).

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



плазмата ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) и повишени анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

#### *Приложение на йодирани контрастни вещества*

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това (вж. точка 4.2). Метформин е противопоказан при пациенти с  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/мин}$  и трябва да бъде временно спряно 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

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

#### *Проследяване на чернодробните ензими*

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

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

#### Кожни нарушения

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

#### Остър панкреатит

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

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



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

#### Хипогликемия

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

#### Хирургия

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

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

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

#### Вилдаглиптин

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

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

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

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

#### Комбинация с АСЕ инхибитори

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

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

#### Метформин

*Комбинации, които не се препоръчват*

##### *Алкохол*

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случай на гладуване, недोхранване 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).

#### *Комбинации, които изискват предпазни мерки при употреба*

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

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

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

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

### Кърмене

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

### Фертилитет

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

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

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени от общо 6197 пациенти, с експозиция на вилдаглиптин/метформин в рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания. От тях 3698 са



получавали вилдаглиптин/метформин и 2499 пациенти са получавали плацебо/метформин.

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

По-голямата част от нежеланите реакции са леки и преходни и не изискват преустановяване на лечението. Не е установена връзка между нежеланите реакции и възрастта, етническата принадлежност, продължителността на експозицията или дневната доза. Употребата на вилдаглиптин се свързва с риск от развитие на панкреатит. Съобщава се за възникване на лактатна ацидоза след употребата на метформин, особено при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане (вижте точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, съобщавани при пациенти, получавали вилдаглиптин в двойно-слепи клинични изпитвания като монотерапия и като допълнителна терапия, са изброени по-долу по системно-органна класификация и абсолютна честота. Честотите 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, получавали вилдаглиптин и метформин (като монокомпоненти или като комбинация с фиксирана доза) или в комбинация с други антидиабетни лечения, в клинични изпитвания и в постмаркетинговия опит**

<i>Системо-органен клас – нежелана реакция</i>	<i>Честота</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	
Инфекции на горните дихателни пътища	Чести
Назофарингит	Чести
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Хипогликемия	Нечести
Загуба на апетит	Нечести
Намалена абсорбция на витамин В12 и лактатна ацидоза	Много редки*
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Тремор	Чести
Метален вкус	Нечести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Повръщане	Чести
Диария	Чести
Гадене	Чести
Гастроезофагиална рефлуксна болест	Чести
Флатуленция	Чести
Запек	Чести
Коремна болка, включително в горната част на корема	Чести
Панкреатит	Нечести
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Хепатит	Нечести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Хиперхидроза	Чести
Пруритус	Чести
Обрив	Чести
Дерматит	Чести
Еритем	Нечести
Уртикария	Нечести



<i>Системо-органен клас – нежелана реакция</i>	<i>Честота</i>
Ексфолиативни 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	Нечести
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Астения	Чести
Умора	Нечести
Втрисане	Нечести
Периферен оток	Нечести
<i>Изследвания</i>	
Отклонения в чернодробни функционални показатели	Нечести
* Нежелани реакции, съобщавани при пациенти, които получават метформин като монотерапия и които не са наблюдавани при пациенти, които получават комбинация от фиксирани дози вилдаглиптин+метформин. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на метформин. † Въз основа на постмаркетинговия опит.	

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Вилдаглиптин

##### *Чернодробно увреждане*

Има съобщения за редки случаи на чернодробна дисфункция (включително хепатит) след прием на вилдаглиптин. В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и чернодробната функция се нормализира след преустановяване на лечението. В данните като монотерапия и като допълваща терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛАТ или АСАТ  $\geq 3$  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 трансaminaзите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или жълтеница.

##### *Ангиоедем*

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

##### *Хипогликемия*

В сравнителни, контролирани проучвания на монотерапия, хипогликемията е нечеста при използване на вилдаглиптин (0,4%) като монотерапия спрямо активен сравнителен продукт или плацебо (0,2%). Няма съобщения за тежки или сериозни събития на хипогликемия. При употреба като допълваща терапия към метформин, хипогликемия възниква при 1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,4% от пациентите на плацебо. При добавяне на пиоглитазон, хипогликемия възниква при 0,6% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите, лекувани с плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно, хипогликемия възниква при 1,2% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,6% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно и метформин, хипогликемия възниква при 5,1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите на плацебо. При пациенти, приемащи вилдаглиптин в комбинация с инсулин, честотата на възникване на хипогликемия е 14% за вилдаглиптин и 16% за плацебо.

#### Метформин

##### *Намалена абсорбция на витамин В<sub>12</sub>*

Намаление на абсорбцията на витамин В<sub>12</sub> с понижаване на серумните нива се наблюдава много рядко при пациенти, които са били лекувани с метформин за дълъг период от време. Препоръчва





се да се има предвид такава етиология, ако при пациент е налична мегалобластна анемия.

#### *Чернодробна функция*

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

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Стомашно-чревните нежелани реакции възникват най-често по време на започване на терапията и отшумяват спонтанно в повечето случаи. За да се предотвратят се препоръчва метформин да се приема като 2 дневни дози по време на или след хранене. Бавното повишаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната поносимост.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8,

1303 София,

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

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

#### *Вилдаглиптин*

Информацията по отношение на предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

#### Симптоми

Информацията за симптомите при предозиране с вилдаглиптин е получена от проучване за поносимост на увеличаваща се доза при здрави индивиди, на които е прилаган вилдаглиптин за 10 дни. При доза от 400 mg има три случая на мускулна болка и индивидуални случаи на лека и преходна парестезия, треска, оток и преходно повишение на липазните нива. При доза от 600 mg при един пациент е наблюдаван оток на краката и ръцете и повишени нива на креатинин фосфокиназата (СРК), AST, С-реактивен протеин (CRP) и миоглобин.

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

#### *Метформин*

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

#### Лечение

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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



### Механизъм на действие

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

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

### Фармакодинамични ефекти

#### *Вилдаглиптин*

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

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

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

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

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

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

#### *Метформин*

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, който намалява стойностите на глюкоза в плазмата както на гладно, така и след хранене. Той не стимулира секрецията на инсулин и поради това не води до хипогликемия или увеличаване на телесното тегло.

Метформин може да оказва своя глюкозо-понижаващ ефект посредством три механизма:

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

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



При хора, независимо от влиянието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е установено при терапевтични дози в контролирани, средно- и дългосрочни клинични проучвания: метформин понижава нивата на общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите.

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

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

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

При клинични изпитвания с продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg/дневно – средна доза през 2-те години: 4,6 mg) при пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средното понижение на HbA<sub>1c</sub> е било -0,4% при вилдаглиптин, добавен към метформин, и -0,5% при глимепирид, добавен към метформин, спрямо изходните стойности на HbA<sub>1c</sub> от 7,3%. Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е -0,2 kg в сравнение с +1,6 kg при глимепирид. Честотата на хипогликемия е значимо по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%), отколкото в групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (2 години) стойностите на HbA<sub>1c</sub> са били сходни със стойностите на изходно ниво и в двете терапевтични групи, а промените в телесното тегло и разликите в случаите на хипогликемия се запазват.

При 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза 229,5 mg) при пациенти, при които е налице неадекватен контрол с метформин (изходна доза метформин: 1928 mg/дневно). След 1 година средното понижение на HbA<sub>1c</sub> е -0,81% при вилдаглиптин, добавен към метформин (средни изходни стойности на HbA<sub>1c</sub> 8,4%), и -0,85%



при гликлазид, добавен към метформин (средни изходни стойности на HbA<sub>1c</sub> 8,5%); постигната е статистически значима не по-малка ефикасност (95% CI -0.11 – 0.20). Промените в телесното тегло при вилдаглиптин са +0,1 кг в сравнение с покачване на теглото +1,4 кг при гликлазид.

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

Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано клинично изпитване при 318 пациента, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с метформин ( $\geq 1500$  mg дневно) и глимепирид ( $\geq 4$  mg дневно). Вилдаглиптин в комбинация с метформин и глимепирид значимо понижава HbA<sub>1c</sub> в сравнение с плацебо. Коригираната спрямо плацебо разлика в средното понижение на HbA<sub>1c</sub> спрямо изходната стойност от 8,8% е -0,76%.

Проведено е петгодишно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване (VERIFY) при пациенти със захарен диабет тип 2, за да се оцени ефектът на ранна комбинирана терапия с вилдаглиптин и метформин (N = 998) спрямо стандартна първоначална монотерапия с метформин, последвана от комбинация с вилдаглиптин (група на последователно лечение) (N = 1 003) при новодиагностицирани пациенти със захарен диабет тип 2. Схемата с комбинацията на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно плюс метформин води до статистически и клинично значимо относително намаляване на риска “време до потвърден неуспех на първоначалното лечение“ (стойност на HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ), 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 HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) е 429 (43,6%) пациенти в групата на лечение с комбинацията и 614 (62,1%) пациенти в групата на последователно лечение.

Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо плацебо контролирано клинично изпитване при 449 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с постоянна доза базален или смесен инсулин (средна дневна доза 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин значимо понижава HbA<sub>1c</sub> в сравнение с плацебо. При общата популация коригираната спрямо плацебо разлика в средното понижение от изходните стойности на HbA<sub>1c</sub> от 8,8% е -0,72%. При подгрупите с инсулин със или без съвместно приложен метформин коригираното спрямо плацебо понижение 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 при групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемали вилдаглиптин, не се наблюдава повишение на теглото (+0,2 кг), докато при тези, получавали плацебо се наблюдава понижение на теглото (-0,7 кг).

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

#### *Сърдечно-съдов риск*

Мета анализ на независимо и предварително определените сърдечно-съдови нежелани събития от 37 фаза III и IV клинични изпитвания при монотерапия и комбинирана терапия; с



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

#### Педиатрична популация

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Вилдаглиптин/метформин

#### *Абсорбция*

Демонстрирана е биоеквивалентност между вилдаглиптин/метформин при три дозови концентрации (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg и 50 mg/1000 mg) спрямо свободни комбинации на вилдаглиптин и метформин хидрохлорид таблетки в съответстващи дози.

Храната не повлиява степента и скоростта на абсорбция на вилдаглиптин от вилдаглиптин/метформин. Скоростта и степента на абсорбция на метформин от вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg намаляват, когато се прилага с храна, което се отразява в понижаване на  $C_{max}$  с 26%, AUC с 7% забавяне достигането на  $T_{max}$  (2.0 до 4.0 часа).

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

### Вилдаглиптин

#### *Абсорбция*

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

#### *Разпределение*

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

#### *Биотрансформация*

Метаболизмът е основният път на елиминиране на вилдаглиптин при хора, като представлява 69% от дозата. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на циано групата като представлява 57% от дозата, следван от продукт на



амидната хидролиза (4% от дозата). Според *in vivo* проучване, при което са използвани плъхове с дефицит на DPP-4, DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин. Вилдаглиптин не се метаболизира от CYP 450 ензимите до степен, която може да бъде определена, и въз основа на това не се очаква метаболитният клирънс на вилдаглиптин да бъде повлиян от съвместно приложени CYP 450 инхибитори и/или индуктори. *In vitro* проучванията показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира CYP 450 ензимите. Поради това не се очаква вилдаглиптин 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 [<sup>14</sup>C] вилдаглиптин приблизително 85% от дозата се екскретира в урината, а 15% от дозата се откриват в изпражненията. Бъбречната екскреция на непроменен вилдаглиптин представлява 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение при здрави субекти общият плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е съответно 41 и 13 l/h. Средният елиминационен полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

#### *Линейност/нелинейност*

Стах на вилдаглиптин и площта под кривата плазмена концентрация спрямо време (AUC) се повишава приблизително по пропорционален на дозата начин в рамките на терапевтичния дозов интервал.

#### *Характеристики при пациенти*

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

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

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

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

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

#### Метформин

##### *Абсорбция*

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

След перорално приложение абсорбцията на метформин е насищаща и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна. При обичайните дози и схема на дозиране на метформин стабилни плазмени концентрации се достигат в рамките на 24-48



часа и обичайно са под 1 µg/ml. при контролираните клинични изпитвания максималните плазмени нива на метформин (C<sub>max</sub>) не са превишавали 4 µg/ml дори и при максимални дози.

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

#### *Разпределение*

Свързването с плазмените протеини е пренебрежимо. Метформин се разпределя в еритроцитите. Средният обем на разпределение (V<sub>d</sub>) варира в диапазона 63-276 литра.

#### *Биотрансформация*

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

#### *Елиминиране*

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

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

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

#### Вилдаглиптин

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

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

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

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

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



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

При 13-седмично токсикологично проучване при маймуни макаци са отчетени кожни лезии при дози  $\geq 5$  mg/kg дневно. Те се локализиращат винаги по крайниците (ръцете, краката, ушите и опашката). При 5 mg/kg дневно (приблизително еквивалентно на AUC експозицията при хора при доза от 100 mg) са наблюдавани само мехури. Те са обратими, независимо от продължаването на лечението, и не са свързани с хистопатологични аномалии. Напукана кожа, лющеща се кожа, струпеи и разранена опашка със съответните хистопатологични промени са наблюдавани при дози  $\geq 20$  mg/kg дневно (приблизително 3 пъти AUC експозицията при хора при доза от 100 mg). Некротични лезии на опашката са наблюдавани при  $\geq 80$  mg/kg дневно. Кожните лезии не са били обратими при маймуни, лекувани със 160 mg/kg дневно по време на 4-седмичния възстановителен период.

#### Метформин

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

*Ядро на таблетката:*

Микрокристална целулоза

Коповидон К 25

Кросповидон (Тип В)

Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

*Филмово покритие:*

Хипромелоза (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Жълт железен оксид (Е 172)

Макрогол/ PEG 8000 (Е1521)

Талк (Е553b)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение. Да се съхранява





в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

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

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

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

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

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

Reg. №: 20170334

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

Дата на първо разрешаване: 07 ноември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 23 декември 2022 г.

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

Януари 2023

