

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AGARTHA Duo 850 mg/50 mg comprimate filmate
AGARTHA Duo 1000 mg/50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

AGARTHA Duo 850 mg/50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent cu metformină 660 mg) și vildagliptină 50 mg.

AGARTHA Duo 1000 mg/50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent cu metformină 780 mg) și vildagliptină 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

AGARTHA Duo 850 mg/50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare galbenă, cu lungime de aproximativ 18 mm și grosime de aproximativ 9 mm, cu o suprafață de rupere de culoare albă sau aproape albă delimitată de margini de culoare galbenă, marcate cu „AB3” pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față.

AGARTHA Duo 1000 mg/50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare maro, cu lungime de aproximativ 17,7 mm și grosime de aproximativ 10 mm, cu o suprafață de rupere de culoare albă sau aproape albă delimitată de margini de culoare brună, marcate cu „AB4” pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AGARTHA Duo este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- AGARTHA Duo este indicat în tratamentul pacienților adulți care nu pot obține un control glicemic adecvat la doza maximă tolerată de metformină administrată oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptină și metformină sub formă de comprimate separate.
- AGARTHA Duo este indicat în combinație cu o sulfoniluree (adică terapie în combinație triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice la pacienții adulți, controlați necorespunzător cu metformină și o sulfoniluree.
- AGARTHA Duo este indicat în terapie în combinație triplă cu insulină ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la pacienți adulți atunci când utilizarea insulinei în doză stabilă și metformina administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza de AGARTHA Duo trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de vildagliptină 100 mg. Tratamentul cu AGARTHA Duo poate fi inițiat fie cu un comprimat de 850 mg/50 mg, fie 1000 mg/50 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineața și celălalt seara.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

Doza inițială de AGARTHA Duo trebuie să asigure vildagliptină 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.

- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptină și metformină sub formă de comprimate separate:

Administrarea AGARTHA Duo trebuie inițiată cu doza de vildagliptină și metformină deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree: Dozele de AGARTHA Duo trebuie să asigure vildagliptină 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când AGARTHA Duo se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doza maximă tolerată de metformină:

Doza de AGARTHA Duo trebuie să asigure vildagliptină 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea vildagliptinei și metforminei ca tratament oral triplu în asociere cu o tiazolidindionă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienții în vârstă au tendința de a avea funcția renală diminuată, pacienților în vârstă care utilizează AGARTHA Duo trebuie să li se monitorizeze periodic funcția renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG <60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de AGARTHA Duo, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

| RFG mL/min | Metformină | Vildagliptină |
|------------|--|------------------------------------|
| 60-89 | Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale. | Fără ajustarea dozei. |
| 45-59 | Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă. | Doza zilnică maximă este de 50 mg. |
| 30-44 | Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă. | |
| <30 | Metformina este contraindicată. | |

Insuficiență hepatică

AGARTHA Duo nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) >3x limita superioară a valorii normale (LSVN), (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

AGARTHA Duo nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (<18 ani). Siguranța și eficacitatea AGARTHA Duo la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Administrarea AGARTHA Duo împreună cu sau imediat după consumul de alimente poate reduce simptomele gastrointestinale asociate metforminei (vezi și pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică).
- Precomă diabetică.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min), (vezi pct. 4.4).
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc,
 - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate (vezi pct. 4.4).
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum sunt:
 - insuficiență cardiacă sau respiratorie,
 - infarct miocardic recent,
 - șoc.
- Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).
- Intoxicație alcoolică acută, alcoolism.

- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

AGARTHA Duo nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină și nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminei trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt: consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie urmată de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să întrerupă administrarea metforminei și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($<7,35$), creștere a concentrațiilor plasmatică de lactat (>5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG <30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST $>3x$ LSVN nu trebuie tratați cu AGARTHA Duo (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8),

Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate cazuri rare de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) la administrarea de vildagliptină. În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și valorile testelor funcției hepatice (TFH) au revenit la normal după întreruperea tratamentului. TFH trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu AGARTHA Duo pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu AGARTHA Duo funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei

luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin TFH frecvente până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu AGARTHA Duo. Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea AGARTHA Duo.

După întreruperea tratamentului cu AGARTHA Duo și normalizarea valorilor TFH, tratamentul cu AGARTHA Duo nu trebuie reinițiat.

Afecțiuni cutanate

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, în urma administrării de vildagliptină la maimuțe s-a raportat apariția de leziuni cutanate la nivelul extremităților, incluzând pustule și ulcerații (vezi pct. 5.3). Cu toate că nu a fost observată o incidență crescută a leziunilor cutanate în studiile clinice, există experiență limitată la pacienții cu complicații cutanate diabetice. În plus, au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Prin urmare, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea afecțiunilor cutanate, cum sunt pustule sau ulcerații.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptinei a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptină trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptină nu trebuie reluat. Trebuie manifestată prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită acută.

Hipoglicemie

Se cunoaște că administrarea de sulfoniluree cauzează hipoglicemie. La pacienții cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Intervenții chirurgicale

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune pentru AGARTHA Duo. Următoarele informații reflectă datele disponibile referitoare la substanțele active individuale.

Vildagliptină

Vildagliptina are un potențial mic de interacțiuni cu medicamentele administrate concomitent. Deoarece vildagliptina nu este un substrat enzimatic al citocromului P (CYP) 450 și nu inhibă sau induce enzimele CYP450, nu este probabilă interacțiunea acestuia cu substanțe active care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai acestor enzime.

Rezultatele studiilor clinice efectuate cu antidiabeticele orale pioglitazonă, metformină și gliburidă în asociere cu vildagliptină nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic la populația țintă.

Studiile de interacțiune medicamentoasă cu digoxina (substrat P-glicoproteic) și warfarina (substrat CYP2C9) efectuate la subiecți sănătoși nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic după administrarea concomitentă de vildagliptină.

La subiecții sănătoși, au fost efectuate studii privind interacțiunile cu amlodipină, ramipril, valsartan și simvastatină. În aceste studii, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic după administrarea concomitentă de vildagliptină. Totuși, acest lucru nu s-a observat la populația țintă.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA

Poate exista un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.8).

Similar altor medicamente antidiabetice cu administrare orală, efectul vildagliptinei de reducere a glicemiei poate fi redus de anumite substanțe active, incluzând tiazide, corticosteroizi, produși tiroidieni și simpatomimetice.

Metformină

Asocieri nerecomandate

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Substanțe active cationice

Substanțele active cationice care sunt eliminate prin secreție tubulară renală (de exemplu, cimetidina) pot interacționa cu metformina prin competiție pentru sistemele obișnuite de transport tubular renal, determinând întârzieri în eliminarea metforminei, ceea ce poate crește riscul acidozei lactice. Un studiu efectuat la voluntari sănătoși a arătat că cimetidina, administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi, a crescut expunerea sistemică de metformină (ASC) cu 50%. Prin urmare, trebuie avute în vedere monitorizarea atentă a controlului glicemic, ajustarea dozei în cadrul schemei de tratament recomandate și modificări ale tratamentului diabetic atunci când se administrează concomitent medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită precauții la utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Glucocorticoizii, beta-2-agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă a glicemiei, în special la începutul tratamentului. Dacă este necesar, este posibil ca doza de AGARTHA Duo să trebuiască să fie modificată în timpul tratamentului concomitent și la întreruperea acestuia.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) pot scădea glicemia. Dacă este necesar, doza medicamentului antihiperglicemic trebuie modificată în timpul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea AGARTHA DUo la femeile gravide. În cazul vildagliptinei, studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari. În cazul metforminei, studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Studiile la animale efectuate cu vildagliptină și metformină nu au indicat semne de teratogenitate, ci efecte fetotoxice la doze toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. AGARTHA Duo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Studiile efectuate la animale au evidențiat excreția în lapte atât a metforminei, cât și a vildagliptinei. Nu se cunoaște dacă vildagliptina se excretă în laptele uman, dar metformina se excretă în laptele matern la om în cantități mici. Atât din cauza potențialului risc de hipoglicemie la nou-născut asociat metforminei, cât și lipsei datelor la om referitoare la acțiunea vildagliptinei, AGARTHA Duo este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru AGARTHA Duo privind efectul asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care pot prezenta amețeală, ca reacție adversă, trebuie să evite conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Nu au existat studii clinice terapeutice efectuate cu combinația fixă a dozelor de clorhidrat de metformină/vildagliptină. Cu toate acestea, a fost demonstrată bioechivalența medicamentului combinat cu vildagliptină și metformină administrate concomitent (vezi pct. 5.2). Datele prezentate aici se referă la administrarea concomitentă de vildagliptină și metformină, în care s-a adăugat vildagliptină la metformină. Nu au existat studii în care s-a adăugat metformină la vildagliptină.

Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare și trecătoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Nu s-a constatat nicio asociere între reacțiile adverse și vârstă, etnie, durata de expunere sau doza zilnică.

S-au raportat rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) la vildagliptină. În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și funcția hepatică a revenit la normal după întreruperea tratamentului. În datele din studiile de monoterapie controlată și terapie adăugată cu durata de până la 24 săptămâni, incidența creșterii valorii ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSVN (clasificată ca prezentă la cel puțin 2 măsurători succesive sau la vizita finală din timpul tratamentului) a fost 0,2%, 0,3% și 0,2% pentru vildagliptină 50 mg o dată pe zi, vildagliptină 50 mg de două ori pe zi, respectiv toți comparatorii. Aceste creșteri ale valorilor transaminazelor au fost, în general, asimptomatice, nonprogresive ca natură și neasociate cu colestază sau icter.

S-au raportat cazuri rare de angioedem pentru vildagliptină, într-un procent similar cu medicamentele de control. S-a raportat un procent mai mare de cazuri atunci când vildagliptina s-a administrat în asociere cu un inhibitor ECA. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare în severitate și au dispărut pe parcursul continuării tratamentului cu vildagliptină.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină în cadrul studiilor în dublu-orb în monoterapie și ca tratamente adjuvante sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și după frecvența absolută. Reacțiile adverse prezentate în Tabelul 5 se bazează pe informațiile disponibile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformină existent în UE. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic ca tratament adjuvant la metformină, în comparație cu placebo plus metformină, în cadrul studiilor în dublu-orb (N=208)

| | |
|--|----------------|
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| Frecvente | Hipoglicemie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente | Tremor |
| Frecvente | Cefalee |
| Frecvente | Amețeli |
| Mai puțin frecvente | Fatigabilitate |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Frecvente | Greață |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu terapia asociată vildagliptină 100 mg zilnic + metformină, nu s-a raportat întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse nici în grupul de tratament cu vildagliptină 100 mg zilnic + metformină, nici în grupul de tratament cu placebo + metformină.

În cadrul studiilor clinice, incidența hipoglicemiei a fost frecventă la pacienții tratați cu vildagliptină 100 mg zilnic administrată în asociere cu metformină (1%) și mai puțin frecventă la pacienții cărora li s-a administrat placebo + metformină (0,4%). Nu s-au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupurile tratate cu vildagliptină.

În cadrul studiilor clinice, nu s-a modificat greutatea față de valoarea inițială atunci când s-a adăugat vildagliptină 100 mg zilnic la metformină (+0,2 kg și -1,0 kg pentru vildagliptină și, respectiv, placebo).

Studiile clinice cu durata de peste 2 ani nu au evidențiat semnale suplimentare privind siguranța sau riscuri neprevăzute când administrarea de vildagliptină s-a adăugat administrării de metformină.

Asocierea cu o sulfoniluree

Tabelul 2 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformină și o sulfoniluree (N=157)

| | |
|--|-----------------|
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| Frecvente | Hipoglicemie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente | Amețeli, Tremor |

| | |
|---|--------------|
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| Frecvente | Hiperhidroză |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | |
| Frecvente | Astenie |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Nu au existat pacienți care să se fi retras din cadrul studiului din cauza reacțiilor adverse raportate în cadrul grupului în care s-a administrat tratament cu vildagliptină + metformină + glimepiridă comparativ cu 0,6% în cadrul grupului în care s-a utilizat tratament cu placebo + metformină + glimepiridă.

Incidența hipoglicemiei a fost frecventă în ambele grupuri de tratament (5,1% pentru grupul în care s-a administrat vildagliptină + metformină + glimepiridă comparativ cu 1,9% pentru grupul în care s-a utilizat placebo + metformină + glimepiridă). A fost raportat un eveniment hipoglicemic sever în grupul în cadrul căruia s-a administrat vildagliptină.

La finalul studiului, efectul asupra greutateii corporale medii a fost neutru (+0,6 kg în cadrul grupului în care s-a administrat vildagliptină și -0,1 kg în grupul în care s-a utilizat placebo).

Asocierea cu insulină

Tabelul 3 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic în asociere cu insulină (cu sau fără metformină) în cadrul unor studii în dublu-orb (N=371)

| | |
|--|--|
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| Frecvente | Concentrație scăzută de glucoză în sânge |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente | Cefalee, frisoane |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Frecvente | Greută, boală de reflux gastro-esofagian |
| Mai puțin frecvente | Diaree, flatulență |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul studiilor clinice controlate în care s-a utilizat vildagliptină 50 mg de două ori pe zi în asociere cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, incidența totală a retragerilor din studii din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,3% în cadrul grupului la care s-a administrat tratament cu vildagliptină și nu au existat retrageri în cadrul grupului la care s-a utilizat placebo.

Incidența hipoglicemiei a fost similară în ambele grupuri de tratament (14,0% pentru grupul la care s-a administrat vildagliptină comparativ cu 16,4% pentru grupul la care s-a utilizat placebo). Doi pacienți au raportat evenimente hipoglicemice severe în în cadrul grupului la care s-a administrat vildagliptină și 6 pacienți în grupul la care s-a utilizat placebo.

La finalul studiului, efectul asupra greutateii corporale medii a fost neutru (+0,6 kg modificare față de valoarea inițială în cadrul grupului la care s-a administrat vildagliptină și fără modificare a greutateii corporale în cadrul grupului la care s-a utilizat placebo).

Informații suplimentare privind substanțele active individuale din combinația fixă

Vildagliptină

Tabelul 4 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic în monoterapie în cadrul studiilor în dublu-orb (N=1855)

| | |
|---|---|
| Infecții și infestări | |
| Foarte rare | Infecție a căilor respiratorii superioare |
| Foarte rare | Nazofaringită |
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| Mai puțin frecvente | Hipoglicemie |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente | Amețeli |
| Mai puțin frecvente | Cefalee |
| Tulburări vasculare | |
| Mai puțin frecvente | Edem periferic |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Mai puțin frecvente | Constipație |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | |
| Mai puțin frecvente | Artralgie |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul studiilor controlate efectuate cu vildagliptină în monoterapie, incidența totală a retragerilor din studii din cauza reacțiilor adverse nu a fost mai mare la pacienții tratați cu vildagliptină în doze de 100 mg zilnic (0,3%), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (0,6%) sau comparatori (0,5%).

În cadrul studiilor controlate comparative efectuate cu tratament în monoterapie, hipoglicemia a fost mai puțin frecventă, raportată la 0,4% (7 din 1855) din pacienții tratați cu vildagliptină 100 mg zilnic, față de 0,2% (2 din 1082) din pacienții aflați în grupurile tratate cu un comparator activ sau placebo, fără a se raporta evenimente grave sau severe.

În cadrul studiilor clinice, greutatea corporală nu s-a modificat față de valoarea inițială atunci când s-a administrat vildagliptină 100 mg zilnic în monoterapie (-0,3 kg și -1,3 kg pentru vildagliptină și, respectiv, placebo).

Studiile clinice cu durata de până la 2 ani nu au evidențiat semnale suplimentare privind siguranța sau riscuri neprevăzute la administrarea de vildagliptină în monoterapie.

Metformină

Tabelul 5 Reacții adverse pentru componenta metformină

| | |
|--|--|
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| Foarte rare | Diminuare a absorbției vitaminei B12 și acidoză lactică* |
| Tulburări ale sistemului nervos | |
| Frecvente | Gust metalic |
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Foarte frecvente | Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și lipsa apetitului alimentar |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Foarte rare | Valori anormale ale testului funcției hepatice sau hepatită** |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| Foarte rare | Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit și urticarie |
| *O diminuare a absorbției vitaminei B12 cu o scădere a concentrațiilor plasmatică a fost observată foarte rar la pacienți tratați cu metformină pe termen lung. Se recomandă să se țină seama de această etiologie dacă un pacient prezintă anemie megaloblastică. | |
| **S-au raportat cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției hepatice sau de hepatită, care au dispărut la întreruperea tratamentului cu metformină. | |

Reacțiile adverse gastro-intestinale apar mai frecvent în timpul inițierii tratamentului și se ameliorează spontan în cele mai multe cazuri. Pentru a le preveni se recomandă ca metformina să fie luată în două doze zilnice în timpul sau după mese. De asemenea, o creștere lentă a dozei poate îmbunătăți toleranța gastro-intestinală.

Experiența după punerea pe piață

Tabelul 6 Reacții adverse de după punerea pe piață a medicamentului

| | |
|---|--|
| Tulburări gastro-intestinale | |
| Cu frecvență necunoscută | Pancreatită |
| Tulburări hepatobiliare | |
| Cu frecvență necunoscută | Hepatită (reversibilă la oprirea administrării medicamentului) Rezultate anormale ale valorilor funcției hepatice (reversibile la oprirea administrării medicamentului) |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | |
| Cu frecvență necunoscută | Mialgie |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| Cu frecvență necunoscută | Urticarie Leziuni cutanate exfoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos |

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul cu AGARTHA Duo.

Vildagliptină

Informațiile privind supradozajul cu vildagliptină sunt limitate.

Simptomatologie

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului cu vildagliptină au fost preluate dintr-un studiu privind tolerabilitatea la creșterea dozelor, efectuat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat vildagliptină timp de 10 zile. La doze de 400 mg, au existat trei cazuri de dureri musculare și cazuri individuale de parestezie ușoară și trecătoare, febră, edem și o creștere temporară a valorilor lipazei. La doze de 600 mg, un subiect a prezentat edem la nivelul membrelor inferioare și mâinilor și creșteri ale valorilor creatin-fosfokinazei (CPK), aspartat-aminotransferazei (AST), proteinei C-reactive (PCR) și ale valorilor mioglobinei. Alți trei subiecți au prezentat edem la nivelul membrelor inferioare, cu parestezie în două cazuri. Toate simptomele și valorile anormale ale analizelor de laborator au dispărut fără tratament după întreruperea medicamentului din cadrul studiului.

Metformină

Un supradozaj mare cu metformină (sau în cazul unui risc coexistent de acidoză lactică) poate produce acidoză lactică, care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Abordare terapeutică

Cea mai eficientă metodă de eliminare a metforminei este hemodializa. Cu toate acestea, vildagliptina nu poate fi eliminată prin hemodializă, cu toate că principalul metabolit rezultat prin hidroliză (LAY 151) poate fi eliminat astfel. Se recomandă tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapia antidiabetică, asocieri de antidiabetice orale inhibitori ai dipeptidil-peptidazei 4 (DPP-4), codul ATC: A10BD08

Mecanism de acțiune

AGARTHA Duo asociază două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare pentru ameliorarea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: vildagliptină, membru al clasei potențatori insulari, și clorhidrat de metformină, membru al clasei biguanide.

Vildagliptina, un membru al clasei de potențatori ai celulelor insulare, este un inhibitor puternic și selectiv al dipeptidil-peptidazei-4 (DPP-4). Metformina acționează în principal prin scăderea producției hepatice endogene de glucoză.

Efecte farmacodinamice

Vildagliptină

Vildagliptina acționează, în principal, prin inhibarea DPP-4, enzima responsabilă pentru degradarea hormonilor de tip incretin GLP-1 („glucagon-like peptide-1”, peptidă de tipul glucagonului-1) și GIP („glucose-dependent insulinotropic polypeptide”, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză).

Administrarea de vildagliptină conduce la o inhibare rapidă și completă a activității DPP-4, determinând valori endogene crescute à jeun și postprandiale ale hormonilor de tip incretin GLP-1 și GIP.

Prin creșterea valorilor endogene ale acestor hormoni de tip incretin, vildagliptin crește sensibilitatea celulelor beta la glucoză, conducând la o secreție îmbunătățită de insulină dependentă de glucoză. Tratamentul cu vildagliptin 50-100 mg zilnic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a îmbunătățit semnificativ markerii funcției celulelor beta, incluzând HOMA-β („Homeostasis Model Assessment-β”, Modelul β de evaluare a homeostaziei), raportul dintre proinsulină și insulină și determinările responsivității celulelor beta în urma efectuării testului de toleranță orală cu determinări frecvente. La persoanele non-diabetice (cu valori glicemice normale), vildagliptina nu stimulează secreția de insulină și nu reduce valorile glucozei.

Prin creșterea valorilor endogene de GLP-1, vildagliptin crește, de asemenea, sensibilitatea celulelor alfa la glucoză, determinând o secreție mai mare de glucagon adecvată glucozei.

Îmbunătățirea creșterii raportului insulină/glucagon în timpul hiperglicemiei datorită valorilor crescute ale hormonilor de tip incretin determină o scădere a producerii de glucoză hepatică à jeun și postprandiale, conducând la o valoare redusă a glicemiei.

În timpul tratamentului cu vildagliptină nu se observă efectul cunoscut de întârziere a golirii conținutului gastric determinat de valorile crescute de GLP-1.

Metformină

Metformina este o biguanidă cu efecte antihyperglicemice, reducând valorile glucozei plasmatice bazale și postprandiale. Acesta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu produce hipoglicemie sau creșterea greutateii corporale.

Metformina poate exercita efectul său de reducere a glicemiei prin trei mecanisme:

- prin reducerea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei;
- în mușchi, prin creșterea moderată a sensibilității la insulină, ameliorând captarea și utilizarea periferică a glucozei;
- prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen acționând asupra glicogen-sintetazei și mărește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT-1 și GLUT-4).

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest efect a fost observat la doze terapeutice în studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformina scade valorile serice ale colesterolului total, LDL colesterolului și al trigliceridelor.

Studiul prospectiv UKPDS randomizat (UK Prospective Diabetes Study - Studiu prospectiv al diabetului realizat în Marea Britanie) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glucozei sanguine în diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformină, după eșecul regimului alimentar ca tratament exclusiv, a indicat:

- o scădere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație asociată diabetului în grupul tratat cu metformină (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani), față de tratamentul exclusiv prin regim alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0023$, și față de grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacienți-ani), $p=0,0034$;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului: metformină 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, regim alimentar exclusiv 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p=0,017$;
- o scădere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformină 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani, față de tratamentul exclusiv prin regim alimentar 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,011$) și față de grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,021$);
- o scădere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente/1000 pacienți-ani, regim alimentar exclusiv 18 evenimente/1000 pacienți-ani ($p=0,01$).

Eficacitate și siguranță clinică

Vildagliptina adăugată la pacienții al căror control glicemic nu a fost satisfăcător în pofida tratamentului cu metformină în monoterapie a condus, după un tratament de 6 luni, la reduceri medii suplimentare statistic semnificative ale HbA1c în comparație cu placebo (diferențe între grupuri de -0,7% până la -1,1% pentru vildagliptin 50 mg, respectiv, 100 mg). Proporția pacienților care au obținut o scădere a valorii HbA1c $\geq 0,7\%$ față de valoarea inițială a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic în ambele grupuri tratate cu vildagliptin plus metformină (46%, respectiv, 60%), față de grupul tratat cu metformină plus placebo (20%).

Într-un studiu de 24 săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu pioglitazonă (30 mg o dată pe zi) la pacienți insuficient controlați cu tratamentul cu metformină (doza zilnică medie: 2020 mg). La pacienții cu valoarea inițială a HbA1c de 8,4%, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,9% cu vildagliptină adăugată la metformină și de -1,0% cu pioglitazonă adăugată la metformină. S-a observat o creștere medie a greutateii corporale de +1,9 kg la pacienții care au primit pioglitazonă adăugată la metformină comparativ cu +0,3 kg la pacienții care au primit vildagliptină adăugată la metformină.

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu glimepiridă (până la 6 mg/zi - doza medie la 2 ani: 4,6 mg) la pacienți tratați cu metformină (doza zilnică medie: 1894 mg). După 1 an, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,4% cu vildagliptină administrată suplimentar metforminei și de -0,5% cu glimepiridă administrată suplimentar metforminei, față de o valoare de bază de HbA1c 7,3%. Modificările greutateii corporale au fost de -0,2 kg la administrarea de vildagliptină, comparativ cu +1,6 kg la administrarea de glimepiridă. Incidența hipoglicemiei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu vildagliptină (1,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepiridă (16,2%). La sfârșitul studiului (2 ani), valoarea HbA1c a fost similară valorilor inițiale în ambele grupuri de tratament, dar modificările greutateii corporale și hipoglicemia au fost menținute.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, vildagliptina (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu gliclazidă (doză medie zilnică: 229,5 mg) la pacienți controlați neadecvat cu metformină (doză inițială de metformină 1928 mg/zi). După 1 an, reducerile medii ale HbA1c au fost de -0,81% în cazul vildagliptinei adăugate tratamentului cu metformină (valoarea HbA1c la începutul tratamentului 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA1c la începutul tratamentului 8,5%); s-a obținut non-inferioritate statistică (ÎI 95%:-0,11 – 0,20). Modificările greutateii corporale au fost de +0,1 kg în cazul administrării de vildagliptină, comparativ cu modificările greutateii corporale de +1,4 kg în cazul administrării de gliclazidă.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, a fost evaluată eficacitatea administrării în combinație de doze fixe de metformină și vildagliptină (doze crescute treptat la 500 mg/50 mg de două ori pe zi sau 1000 mg/50 mg de două ori pe zi) ca tratament inițial la pacienții neexpuși la medicament. Combinația metformină/vildagliptină 1000 mg/50 mg de două ori pe zi a scăzut valoarea HbA1c cu -1,82%, combinația metformină/vildagliptină 500 mg/50 mg de două ori pe zi a scăzut-o cu -1,61%, metformină 1000 mg de două ori pe zi cu -1,36% și vildagliptină 50 mg de două ori pe zi a scăzut-o cu -1,09% față de valoarea medie a HbA1c de la începutul studiului de 8,6%. Scăderea HbA1c observată la pacienți cu o valoare inițială $\geq 10,0\%$ a fost mai mare.

A fost efectuat un studiu randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, la 318 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformină (≥ 1500 mg zilnic) și glimepiridă (≥ 4 mg zilnic). Vildagliptina administrată în asociere cu metformină și glimepiridă a redus semnificativ HbA1c, comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c de 8,8% a fost de -0,76%.

A fost efectuat un studiu randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, la 449 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu o doză stabilă de insulină bazală sau premixată (doza zilnică medie 41 unități), cu administrarea concomitentă de metformină (N=276) sau fără administrarea concomitentă de metformină (N=173). Vildagliptina administrată în asociere cu insulină a redus semnificativ HbA1c comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c de 8,8% a fost de -0,72%. În cadrul subgrupelor tratate cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA1c a fost de -0,63%, respectiv -0,84%. Incidența hipoglicemiei la populația generală a fost de 8,4% și 7,2% în grupele în care s-a administrat vildagliptină, respectiv placebo. Pacienții cărora li s-a administrat vildagliptină nu au prezentat creștere ponderală (+0,2 kg) în timp ce pacienții la care s-a utilizat placebo au prezentat scădere în greutate (-0,7 kg).

În cadrul unui alt studiu cu durata de 24 săptămâni, efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 mai avansat, necontrolat în mod corespunzător cu insulină (cu acțiune de scurtă și lungă durată, doza medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a HbA1c când s-a adăugat vildagliptină (50 mg de două ori pe zi) la insulină a fost statistic semnificativ mai mare decât la administrarea de placebo plus insulină (0,5% comparativ cu 0,2%). Incidența hipoglicemiei a fost mai redusă în grupul în care s-a administrat vildagliptin decât în cea în care s-a utilizat placebo (22,9% comparativ cu 29,6%).

Risc cardiovascular

A fost efectuată o meta-analiză a evenimentelor cardiovasculare stabilite independent și prospectiv, care a cuprins 37 studii clinice de fază III și IV în care medicamentul s-a administrat în monoterapie și în terapie combinată, cu durata de până la peste 2 ani (expunere medie 50 săptămâni pentru vildagliptină și 49 săptămâni pentru comparatorii). Meta-analiza a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptină nu a fost asociat cu o creștere a riscului cardiovascular comparativ cu comparatorii. Criteriul final compozit al evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECAM) stabilite, inclusiv infarct miocardic acut, accident vascular cerebral sau deces din cauze cardiovasculare, a fost similar pentru vildagliptină comparativ cu comparatorii combinați activi și placebo [raport de risc Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (ÎI 95%, 0,61-1,11)]. Un ECAM a apărut la 83 din 9599 (0,86%) pacienți tratați cu vildagliptină și la 85 din 7102 (1,20%) pacienții tratați cu comparator. Evaluarea fiecărui component individual ECAM nu a evidențiat niciun risc crescut (M-H RR similar). Evenimente confirmate de insuficiență cardiacă (IC), definite ca IC care necesită spitalizare sau nou debut al IC au fost raportate la 41 (0,43%) pacienți tratați cu vildagliptină și la 32 (0,45%) pacienți tratați cu comparator, cu M-H RR 1,08 (ÎI 95%, 0,68-1,70).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vildagliptină în combinație cu metformină la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacinetice

AGARTHA Duo

Absorbție

S-a demonstrat bioechivalența între combinația dozelor fixe de clorhidrat de metformină și vildagliptină în trei concentrații (500 mg/50 mg, 850 mg/50 mg și 1000 mg/50 mg) și asocierea liberă de vildagliptină și clorhidrat de metformină comprimate în doze corespunzătoare.

Alimentele nu afectează procentul și viteza de absorbție a vildagliptinei din AGARTHA Duo. Viteza și procentul de absorbție a metforminei din AGARTHA Duo 1000 mg/50 mg au fost scăzute la administrarea împreună cu alimente, după cum se reflectă prin scăderea C_{max} cu 26%, a ASC cu 7% și T_{max} întârziat (2,0 până la 4,0 ore).

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacinetice ale substanțelor active individuale din AGARTHA Duo.

Vildagliptină

Absorbție

În urma administrării orale în condiții de repaus alimentar, vildagliptina se absoarbe rapid, cu concentrații plasmatice maxime observate după 1,7 ore. Alimentele întârzie puțin timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime, până la 2,5 ore, dar nu modifică expunerea totală (ASC). Administrarea vildagliptinei împreună cu alimente a condus la o scădere a C_{max} (19%), comparativ cu administrarea à jeun. Cu toate acestea, amploarea modificării nu este semnificativă din punct de vedere clinic, astfel încât vildagliptina se poate administra cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea absolută este de 85%.

Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice a vildagliptinei este mică (9,3%) și vildagliptina se distribuie în mod egal între plasmă și eritrocite. În urma administrării intravenoase, la starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al vildagliptinei (V_{ss}) este de 71 litri, ceea ce sugerează o distribuție extravasculară.

Metabolizare

La om, metabolizarea este principala cale de eliminare pentru vildagliptină, reprezentând 69% din doză. Principalul metabolit (LAY 151) este inactiv farmacologic și este produsul de hidroliză al porțiunii ciano, reprezentând 57% din doză, urmat de produsul de hidroliză al amidei (4% din doză). DPP-4 contribuie parțial la hidroliza vildagliptinei, după cum rezultă dintr-un studiu *in vivo* în care s-au utilizat șobolani cu deficit de DPP-4. Vildagliptina nu este metabolizată de enzimele CYP 450 într-o măsură cuantificabilă și, în consecință, clearance-ul metabolic al vildagliptinei nu se anticipează a fi afectat de administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori și/sau inductori ai CYP 450. Studiile *in vitro* au demonstrat că vildagliptina nu inhibă/induce enzimele CYP 450. Prin urmare, este puțin probabil ca vildagliptina să afecteze clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent metabolizate de CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 3A4/5.

Eliminare

În urma administrării orale de [14C] vildagliptină, aproximativ 85% din doză s-a excretat în urină și 15% din doză s-a regăsit în materiile fecale. Excreția renală a vildagliptinei nemetabolizate a reprezentat 23% din doză în urma administrării orale. În urma administrării intravenoase la subiecți sănătoși, clearance-ul plasmatic și renal total al vildagliptinei este de 41, respectiv de 13 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare în urma administrării intravenoase este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare în urma administrării orale este de aproximativ 3 ore.

Linearitate/Non-linearitate

C_{max} a vildagliptinei și aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (ASC) au crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze terapeutice.

Caracteristici la pacienți

Sex: Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în farmacocinetica vildagliptinei între subiecții sănătoși bărbați și femei în cadrul unei mari varietăți de grupe de vârstă și de indici ai masei corporale (IMC). Inhibarea DPP-4 de către vildagliptină nu este afectată de sex.

Vârstă: La subiecții sănătoși vârstnici (≥ 70 ani), expunerea totală la vildagliptină (100 mg o dată pe zi) a crescut cu 32%, cu o creștere de 18% a concentrației plasmatice maxime, comparativ cu subiecții sănătoși tineri (18-40 ani). Însă, aceste modificări nu sunt considerente relevante din punct de vedere clinic. Inhibarea DPP-4 de către vildagliptină nu este afectată de vârstă.

Insuficiență hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Child-Pugh A-C) nu au fost modificări semnificative clinic (maxim ~30%) în expunerea la vildagliptină.

Insuficiență renală: La subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, expunerea sistemică la vildagliptină a fost crescută (C_{max} 8-66%; ASC 32-134%) și clearance-ul corporal total a fost redus în comparație cu subiecții cu funcție renală normală.

Etnie: Date limitate sugerează că etnia nu are o influență importantă asupra farmacocineticii vildagliptinei.

Metformină

Absorbție

În urma administrării orale a unei doze de metformină, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă după aproximativ 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat cu 500 mg metformină este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. În urma administrării orale a unei doze, fracțiunea neabsorbită regăsită în fecale a fost de 20-30%.

În urma administrării orale, absorbția metforminei este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminei este nonliniară. La dozele și graficele de administrare obișnuite ale metforminei, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de

24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1 µg/ml. În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminei (C_{max}) nu au depășit 4 µg/ml, chiar și la doze maxime.

Alimentele întârzie și scad puțin procentul de absorbție al metforminei. În urma administrării unei doze de 850 mg, concentrațiile plasmatice maxime au fost cu 40% mai mici, ASC a scăzut cu 25%, iar timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a fost prelungit cu 35 minute. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei scăderi.

Distribuire

Proporția de legare de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformina se repartizează în eritrocite. Volumul mediu de distribuție (V_d) s-a situat între 63-276 litri.

Metabolizare

Metformina se excretă nemetabolizată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

Eliminare

Metformina este eliminată prin excreție renală. Clearance-ul renal al metforminei este >400 ml/min, indicând faptul că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. În urma administrării orale a unei doze, timpul terminal aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore. Când funcția renală este redusă, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, conducând la concentrații crescute de metformină în plasmă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La animale, au fost realizate studii cu durată de până la 13 săptămâni cu substanțele asociate în AGARTHA Duo. Nu s-au identificat alte toxicități asociate acestei combinații. Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate separat cu vildagliptină sau metformină.

Vildagliptină

La câini, au fost observate întârzieri în conducerea impulsurilor intra-cardiace, cu o doză „fără efect toxic” de 15 mg/kg (de 7 ori expunerea la om, pe baza C_{max}).

S-a observat acumularea de macrofage alveolare spongioase în plămâni la șobolani și șoareci. La șobolani, doza fără efect toxic a fost de 25 mg/kg (de 5 ori expunerea la om, pe baza ASC), iar la șoareci de 750 mg/kg (de 142 ori expunerea la om).

La câini, s-au observat simptome gastro-intestinale, în special materii fecale moi, materii fecale mucoide, diaree și, la doze mai mari, sânge în materii fecale. Nu a fost stabilită o doză fără efect toxic.

Vildagliptina nu s-a dovedit a fi mutagen în testele convenționale *in vitro* și *in vivo* privind genotoxicitatea.

Un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie efectuat la șobolani nu a indicat semne de afectare a fertilității, a capacității reproductive sau a dezvoltării embrionare timpurii, cauzată de vildagliptină. Toxicitatea embrio-fetală a fost evaluată la șobolani și iepuri. La șobolani, s-a observat o incidență crescută a coastelor ondulate, în asociere cu parametri reduși ai greutatei corporale materne, la o doză fără efect toxic de 75 mg/kg (de 10 ori expunerea la om). La iepur, s-au observat scăderea greutatei fetale și modificări scheletice care indică întârzieri de dezvoltare numai în prezența toxicității materne severe, cu o doză fără efect toxic de 50 mg/kg (de 9 ori expunerea la om). Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală a fost realizat la șobolani. Rezultatele au fost observate numai în asociere cu toxicitatea maternă la doze ≥ 150 mg/kg și au inclus o scădere temporară a greutatei corporale și o activitate motorie redusă la generația F1.

Un studiu cu durată de doi ani privind carcinogenitatea a fost efectuat la șobolani, cu doze orale de până la 900 mg/kg (de aproximativ 200 ori mai mari decât expunerea la om la doza maximă recomandată). Nu s-au observat creșteri ale incidenței tumorilor care să poată fi atribuite vildagliptinei. Un alt studiu cu durată de doi ani privind carcinogenitatea a fost efectuat la șoareci, cu doze orale de până la 1000 mg/kg. S-a observat o incidență crescută a adenocarcinoamelor și

hemangiosarcoamelor mamare, la o doză fără efect toxic de 500 mg/kg (de 59 ori expunerea la om), respectiv, de 100 mg/kg (de 16 ori expunerea la om). Incidența crescută a acestor tumori la șoareci nu se consideră a reprezenta un risc semnificativ pentru om pe baza absenței genotoxicității vildagliptinei și a principalului său metabolit, a apariției tumorilor numai la o singură specie și a valorilor mari de expunere sistemică la care a fost observată apariția tumorilor.

În cadrul unui studiu toxicologic cu durata de 13 săptămâni, efectuat la maimuțe cynomolgus, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze ≥ 5 mg/kg și zi. Acestea au apărut în mod constant la nivelul extremităților (mâini, picioare, urechi și coadă). La doze de 5 mg/kg și zi (aproximativ echivalente cu expunerea ASC la om la doza de 100 mg), s-au observat numai pustule. Acestea au fost reversibile, în pofida continuării tratamentului și nu au fost asociate cu anormalități histopatologice. Exfolieri cutanate, descumări, cruste și ulcerații la nivelul cozii, cu modificări histopatologice asociate, au fost observate la doze ≥ 20 mg/kg și zi (de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea ASC la om la doza de 100 mg). Leziuni necrotice la nivelul cozii au fost observate la doze ≥ 80 mg/kg și zi. Leziunile cutanate nu au fost reversibile la maimuțele tratate cu doze de 160 mg/kg și zi în timpul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

Metformină

Datele non-clinice referitoare la metformină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidroxiopropilceluloză
Stearat de magneziu

Film (850 mg/50 mg comprimate filmate)

Hipromeloză 2910 (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)

Film (1000 mg/50 mg comprimate filmate)

Hipromeloză 2910 (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

AGARTHA Duo 850 mg/50 mg comprimate filmate sunt ambalate în blistere din PA/Al/PVC//Al, disponibile în cutii care conțin 30 sau 60 comprimate filmate sau în pachete multiple care conțin 120 (2 cutii a câte 60) sau 180 (3 cutii a câte 60) comprimate filmate.

AGARTHA Duo 1000 mg/50 mg comprimate filmate sunt ambalate în blistere din PA/Al/PVC//Al, disponibile în cutii care conțin 30 sau 60 comprimate filmate sau în pachete multiple care conțin 120 (2 cutii a câte 60) sau 180 (3 cutii a câte 60) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș
România

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13652/2021/01-04
13653/2021/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2021