

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Diptivil Duo 50 mg/850 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 850 mg (echivalent cu metformin 663 mg).

Diptivil Duo 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține vildagliptin 50 mg și clorhidrat de metformin 1000 mg (echivalent cu metformin 780 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Diptivil Duo 50 mg/850 mg comprimate filmate
Comprimate filmate de formă ovală, de culoare galbenă, cu dimensiuni de aproximativ 20 x 8 mm, marcate cu "M" pe o față și cu "V12" pe cealaltă față.

Diptivil Duo 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Comprimate filmate de formă ovală, de culoare galben închis, cu dimensiuni de aproximativ 21 x 8 mm, marcate cu "M" pe o față și cu "V13" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diptivil Duo este indicat ca adjuvant la dietă și exerciții fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la adulții cu diabet zaharat de tip 2:

- la pacienții care sunt controlați inadecvat cu clorhidrat de metformin în monoterapie.
- la pacienții care sunt deja tratați cu asociere de vildagliptin și clorhidrat de metformin, sub formă de comprimate separate.
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control glicemic adecvat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile despre diferite combinații).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală ($RFG \geq 90$ ml/minut)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza de Diptivil Duo trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul cu Diptivil Duo poate fi inițiat, fie cu un comprimat

de 50 mg/850 mg, fie cu un comprimat de 50 mg/1000 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 Diptivil Duo trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformin deja administrată.

- Pentru pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:

Administrarea Diptivil Duo trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformin deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformin și o sulfoniluree: Dozele de Diptivil Duo trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformin similară dozei deja administrate. Atunci când Diptivil 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 metformin:

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

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

Grupurile 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 Diptivil 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 metformin 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 metformin să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin la pacienții cu RFG < 60 ml/minut, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

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

GFR ml/minut	Metformină	Vildagliptin
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

Diptivil Duo nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pretratament 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

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

Mod de administrare

Administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active 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/minut) (vezi pct. 4.4)
- Afecțiuni 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 este:
 - insuficiența cardiacă sau respiratorie,
 - infarctul miocardic recent,
 - șocul.
- 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

Diptivil 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 cardio-respiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin 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 metformin. 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 oprească 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 plasmatice 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 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 4.5).

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/minut și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Medicamentele concomitente care pot afecta funcția renală, pot determina modificări hemodinamice semnificative sau inhiba transportul renal și cresc expunerea sistemică la metformin, trebuie utilizate cu precauție (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST $> 3 \times$ LSVN nu trebuie tratați cu vildagliptină/metformin (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) la vildagliptin. 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 vildagliptină/metformin pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu vildagliptină/metformin 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 frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de $3 \times$ LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu vildagliptină/metformin. Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea vildagliptină/metformin.

După renunțarea la tratamentul cu Diptivil Duo și normalizarea valorilor TFH, tratamentul cu Diptivil Duo nu trebuie reinițiat.

Boli dermatologice

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, la nivelul extremităților maimuțelor, pentru vildagliptin s-a raportat apariția de leziuni cutanate, incluzând pustule și ulcerații (vezi pct. 5.3). Deși nu a fost observată o incidență crescută a leziunilor cutanate în studiile clinice, există experiență limitată la pacienții cu complicații cutanate diabetice. Cu toate acestea, au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerația.

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 vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

Hipoglicemie

Se cunoaște că administrarea de sulfoniluree cauzează hipoglicemie. La pacienții cărora li se administrează vildagliptin 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 vildagliptină/metformin. Următoarele informații reflectă datele disponibile referitoare la substanțele active individuale.

Vildagliptina

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 CYP 450, nu este probabilă interacțiunea acestuia cu substanțe active care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai acestor enzime.

Rezultatele studiilor clinice efectuate cu antidiabetice orale pioglitazonă, metformin și gliburidă în asociere cu vildagliptin 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 vildagliptin.

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 în urma administrării concomitente cu vildagliptin. Oricum, acest lucru nu s-a observat la populația țintă.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA

Poate apărea 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.

Metformin

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).

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 ciclooxygenază (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 glucozei sanguine, în special la începutul tratamentului. Dacă este necesar, este posibil ca doza de vildagliptină/metformin să trebuiască să fie modificată în timpul tratamentului concomitent și la întreruperea acestuia.

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

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care interferează cu sistemele de transport tubular renal obișnuit implicate în eliminarea renală a metforminei (de exemplu, transportor cationic organic-2 [OCT2]/inhibitori de extruziune multidrog și de toxină [MATE], cum ar fi ranolazina, vandetanib, dolutegravir și cimetidina) ar putea crește expunerea sistemică la metformină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

Studiile 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. Datorită atât potențialului risc de hipoglicemie la nou-născut asociat metforminei, cât și lipsei datelor la om referitoare la acțiunea vildagliptinei, vildagliptină/metformin nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru vildagliptină/metformin 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 vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele de siguranță au fost obținute de la un total de 6 197 de pacienți expuși la vildagliptină /metformin în studii randomizate controlate cu placebo. Dintre acești pacienți, 3 698 pacienți au primit vildagliptină/metformin și 2 499 pacienți au primit placebo/metformin.

Nu au existat studii clinice terapeutice efectuate cu vildagliptină/metformin. Cu toate acestea, a fost demonstrată bioechivalența vildagliptină/metformin cu vildagliptina și metformina administrate concomitent (vezi pct. 5.2).

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 doză zilnică.

Utilizarea vildagliptinului este asociată cu riscul de dezvoltare a pancreatitei. Acidoză lactică a fost raportată în urma utilizării metforminei, în special la pacienții cu insuficiență renală subiacentă (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin în cadrul studiilor 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 informația disponibilă din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformin 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 (care 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 pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin și metformin (sub formă de monocomponente sau în combinație cu doză fixă) sau în asociere cu alte tratamente antidiabetice, în studiile clinice și în experiența de după punerea pe piață

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență
Infecții și infestări	
Infecții ale tractului superior respirator	Frecvente

Nasofaringită	Frecvente
Metabolism și tulburări de nutriție	
Hipoglicaemie	Mai puțin frecvente
Pierderea apetitului	Mai puțin frecvente
Scăderea absorbției de vitamina B ₁₂ și acid lactic	Foarte rare*
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeală	Frecvente
Dureri de cap	Frecvente
Tremor	Frecvente
Gust metalic	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Stare de vomă	Frecvente
Diaree	Frecvente
Greață	Frecvente
Boli de reflux gastro-esofagian	Frecvente
Flatulență	Frecvente
Constipație	Frecvente
Abdominal pain including upper	Frecvente
Pancreatită	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Hepatită	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Hiperhidroză	Frecvente
Prurit	Frecvente
Mâncărimi	Frecvente
Dermatită	Frecvente
Eritem	Mai puțin frecvente
Urticariae	Mai puțin frecvente
Leziuni cutanate exfoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos	Cu frecvență necunoscută [†]
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută [†]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Atralgie	Frecvente
Mialgie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Astenie	Frecvente
Oboseală	Mai puțin frecvente
Înțepături	Mai puțin frecvente
Edem periferic	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	
Teste anormale ale funcției hepatice	Mai puțin frecvente
* Reacții adverse raportate la pacienții cărora li sa administrat metformin în monoterapie și care nu au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin+metformin în doză fixă. Consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformină pentru informații suplimentare. [†] Pe baza experienței postmarketing.	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Vildagliptin

Insuficiență hepatică

Au fost raportate cazuri rare de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) cu vildagliptin. În aceste cazuri, pacienții au fost în general asimptomatici, fără sechele clinice, iar funcția hepatică a revenit la normal după întreruperea tratamentului. În datele din studiile controlate cu monoterapie și terapie suplimentară cu o durată de până la 24 de săptămâni, incidența creșterilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN (clasificată ca prezentă la cel puțin 2 măsurători consecutive sau la vizita finală în timpul tratamentului) a fost de 0,2 %, 0,3% și 0,2% pentru vildagliptin 50 mg o dată pe zi, vildagliptin 50 mg de două ori pe zi și, respectiv, toți comparatorii. Aceste creșteri ale transaminazelor au fost în general asimptomatice, de natură neprogresivă și nu sunt asociate cu colestază sau icter.

Angioedem

Au fost raportate cazuri rare de angioedem la vildagliptin la o rată similară cu cea a grupului de control. O proporție mai mare de cazuri a fost raportată când vildagliptin a fost administrat în asociere cu un inhibitor ECA. Majoritatea evenimentelor au fost de severitate ușoară și s-au rezolvat cu tratamentul continuu cu vildagliptin.

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost mai puțin frecventă când vildagliptin (0,4%) a fost utilizat ca monoterapie în studii comparative controlate de monoterapie cu un comparator activ sau placebo (0,2%). Nu au fost raportate evenimente severe sau grave de hipoglicemie. Când a fost utilizat ca adjuvant la metformină, hipoglicemia a apărut la 1% dintre pacienții tratați cu vildagliptin și la 0,4% dintre pacienții tratați cu placebo. Când a fost adăugată pioglitazonă, hipoglicemia a apărut la 0,6% dintre pacienții tratați cu vildagliptin și la 1,9% dintre pacienții tratați cu placebo. Când a fost adăugată sulfoniluree, hipoglicemia a apărut la 1,2% dintre pacienții tratați cu vildagliptin și la 0,6% dintre pacienții tratați cu placebo. Când s-au adăugat sulfoniluree și metformină, a apărut hipoglicemie la 5,1% dintre pacienții tratați cu vildagliptin și la 1,9% dintre pacienții tratați cu placebo. La pacienții care au luat vildagliptin în asociere cu insulină, incidența hipoglicemiei a fost de 14% pentru vildagliptin și de 16% pentru placebo.

Metformin

Scăderea absorbției vitaminei B12

O scădere a absorbției vitaminei B12 cu scăderea nivelurilor serice a fost observată foarte rar la pacienții care au fost tratați cu metformină pe o perioadă lungă de timp. Se recomandă luarea în considerare a unei astfel de etiologii dacă un pacient prezintă anemie megaloblastică.

Funcția hepatică

Au fost raportate cazuri izolate de anomalii ale testelor funcției hepatice sau de hepatită care se rezolvă la întreruperea tratamentului cu metformin.

Tulburări gastrointestinale

Reacțiile adverse gastrointestinale apar cel mai frecvent în timpul inițierii terapiei și se remit spontan în majoritatea cazurilor. Pentru a le preveni, se recomandă ca metforminul să fie administrat în 2 doze zilnice în timpul sau după mese. O creștere lentă a dozei poate îmbunătăți, de asemenea, tolerabilitatea gastrointestinală.

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
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul cu vildagliptină and metformin.

Vildagliptin

Informațiile privind supradozajul cu vildagliptină sunt limitate.

Simptome

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului cu vildagliptin au fost preluate dintr-un studiu de tolerabilitate la doze crescute realizat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat vildagliptin 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 picioare și mâini și creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK), AST, proteinei C-reactive (PCR) și ale valorilor mioglobinei. Alți trei subiecți au prezentat edem la nivelul picioarelor, cu parestezie în două cazuri. Toate simptomele și valorile anormale ale analizelor de laborator au dispărut fără tratament după întreruperea administrării medicamentului din cadrul studiului.

Metformin

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.

Tratament

Cea mai eficace metodă de eliminare a metforminei este hemodializa. Cu toate acestea, vildagliptina nu poate fi eliminată prin hemodializă, deși 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: Medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului, asocieri de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD08

Mecanism de acțiune

Vildagliptin/metformin asociază două medicamente antihiperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare pentru ameliorarea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: vildagliptina, membru al clasei potențatori insulari, și clorhidrat de metformin, 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

Vildagliptin

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 insulintropic polypeptide”, polipeptidă insulintropă dependentă de glucoză).

Administrarea de vildagliptin 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, vildagliptina 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), vildagliptin 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 mai mare secreție 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.

Metformin

Metformina este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, 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 metformin, 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: metformin 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: metformin 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: metformin 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 metformin în monoterapie a condus, după un tratament de 6 luni, la reduceri medii suplimentare statistic semnificative ale HbA_{1c} 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 $HbA_{1c} \geq 0,7\%$ 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 metformin 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 metformin (doza zilnică medie: 2020 mg). La pacienții cu valoarea inițială a HbA_{1c} de 8,4%, reducerile medii ale HbA_{1c} au fost de -0,9% cu vildagliptin adăugată la metformină și de -1,0% cu pioglitazonă adăugată la metformin. S-a observat o creștere medie a greutății de +1,9 kg la pacienții care au primit pioglitazonă adăugată la metformin comparativ cu +0,3 kg la pacienții care au primit vildagliptin adăugată la metformin.

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

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

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

A fost efectuat un studiu cu durată de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 318 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformin (≥ 1500 mg zilnic) și glimepiridă (≥ 4 mg zilnic). Vildagliptina administrată în asociere cu metformin și glimepiridă a redus semnificativ HbA_{1c} comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA_{1c} de 8,8% a fost de -0,76%.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 s-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb (VERIFY), cu durată de cinci ani, pentru a evalua efectul unei terapii combinate precoce cu vildagliptin și metformină (N = 998) în raport cu terapia inițială standard cu metformină, urmată de o combinație cu vildagliptin (grup de tratament secvențial) (N = 1 003) la pacienții recent diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2. Regimul combinat cu vildagliptină 50 mg de două ori pe zi, plus metformină, a dus la o reducere relativă semnificativă statistic și clinic a pericolului pentru "timpul până la confirmarea eșecului tratamentului inițial" (valoarea HbA_{1c} $\geq 7\%$) față de metformină în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care nu au administrat tratament, pe durata studiului de 5 ani (RR [Î 95%]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Incidența eșecului inițial al tratamentului (valoare HbA_{1c} $\geq 7\%$) a fost de 429 (43,6%) pacienți din grupul de tratament la care s-a administrat terapie asociată și de 614 (62,1%) pacienți din grupul de tratament secvențial.

A fost efectuat un studiu cu durată de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 449 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptinei (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu o doză dublă de insulină bazală sau premixată (doza zilnică medie 41 unități), cu administrarea concomitentă de metformin (N=276) sau fără administrarea concomitentă de metformin (N=173). Vildagliptina administrată în asociere cu insulină a redus semnificativ HbA_{1c} comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA_{1c} de 8,8% a fost de -0,72%. În cadrul subgrupurilor tratate cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformin, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA_{1c} 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 vildagliptin, respectiv placebo. Pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin nu au prezentat luare în greutate (+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 durată de 24 de săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 mai avansat, necontrolat în mod corespunzător cu insulină (cu acțiune de scurtă și lungă durată, doză medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a HbA_{1c} când s-a adăugat vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) la insulină a fost statistic semnificativ mai mare 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 durată de până la 2 ani (expunere medie 50 săptămâni pentru vildagliptin și 49 săptămâni pentru comparatorii). Meta-analiza a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptin nu a fost asociată 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

vildagliptin comparativ cu comparatorii combinați activi și placebo [raport de risc Mantel–Haenszel (M-H RR) 0,82 (interval de încredere 95%, 0,61-1,11)]. Un ECAM a apărut la 83 din 9599 (0,86%) pacienți tratați cu vildagliptin 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 vildagliptin 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 vildagliptin în combinație cu metformin 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 farmacocinetice

Vildagliptin/metformin

Absorbție

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

Alimentele nu afectează procentul și viteza de absorbție a vildagliptinei din Diptivil Duo. Viteza și procentul de absorbție a metforminei din vildagliptin/metformin 50 mg/1000 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 farmacocinetice ale substanțelor active individuale din vildagliptin/metformin.

Vildagliptin

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 jeune*. 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 vildagliptin, reprezentând 69% din doză. Principalul metabolit (LAY 151) este farmacologic inactiv 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. Vildagliptin 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 [^{14}C] vildagliptin, aproximativ 85% din doză s-a excretat în urină și 15% din doză s-a regăsit în 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 prin eliminare în urma administrării intravenoase este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare în urma administrării orale este de aproximativ 3 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

$C_{\max}$ 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 vildagliptin nu este afectată de sex.

Vârstă: La subiecții sănătoși vârstnici (≥ 70 ani), expunerea totală la vildagliptin (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 vildagliptin nu este afectată de vârstă.

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

Insuficiență renală: La subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, expunerea sistemică la vildagliptin 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.

Metformin

Absorbție

În urma administrării orale a unei doze de metformin, 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 $\mu\text{g/ml}$. În studii clinice controlate, valorile plasmatice maxime ale metforminei ($C_{\max}$) nu au depășit 4 $\mu\text{g/ml}$, 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.

Distribuție

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/minut, indicând faptul că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. În urma administrării orale a unei doze, timpul terminal aparent de înjumătățire 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 prin eliminare este prelungit, conducând la concentrații crescute de metformin 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 vildagliptin/metformin. Nu s-au identificat alte toxicități asociate acestei combinații. Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate separat cu vildagliptin sau metformin.

Vildagliptin

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 macrofagi alveolari spongioși în plămâni la șobolani și șoareci. La șobolan, doza fără efect toxic a fost de 25 mg/kg (de 5 ori expunerea la om, pe baza ASC) și la șoarece de 750 mg/kg (de 142 ori expunerea la om).

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

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

Un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan nu a indicat semne de afectare a fertilității, a capacității reproductive sau a dezvoltării embrionare timpurii cauzată de vildagliptin. Toxicitatea embrio-fetală a fost evaluată la șobolan și iepure. La șobolani, s-a observat o incidență crescută a semnelor de rahitism, în asocieri cu parametri reduși ai greutateii corporale materne, la o doză fără efect toxic de 75 mg/kg (de 10 ori expunerea la om). La iepure, s-au observat scăderea greutateii 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 șobolan. Rezultatele au fost observate numai în asocieri cu toxicitatea maternă la doze ≥ 150 mg/kg și au inclus o scădere temporară a greutateii corporale și o activitate motorie redusă la generația F1.

Un studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șobolan, 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 de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șoarece, cu doze orale de până la 1000 mg/kg. S-a observat o incidență crescută a hemangiosarcoamelor și adenocarcinoamelor 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 șoarece 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 au fost observate tumorile.

În cadrul unui studiu toxicologic cu durata de 13 săptămâni la maimuțe cynomolgus, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze ≥ 5 mg/kg și zi. Acestea au apărut în mod constant la extremități (mâini, picioare, urechi și coadă). La doze de 5 mg/kg și zi (aproximativ echivalente cu expunere 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 ulceratii 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, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidroxipropilceluloză (E463)

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză (E464)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 8000 (E1521)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj blister Alu-Alu (OPA-Al-PVC/Al):

Disponibil în blistere de 10, 60 sau 180 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj și concentrațiile să fie disponibile.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16059/2025/01-03

16060/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.