

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IPINZAN 50 mg/850 mg comprimate filmate
IPINZAN 50 mg/1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

IPINZAN 50 mg/850 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține vildagliptină 50 mg și clorhidrat de metformină 850 mg (echivalent la metformină 660 mg).

IPINZAN 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține vildagliptină 50 mg și clorhidrat de metformină 1000 mg (echivalent la metformină 780 mg).

Excipient cu efect cunoscut:

IPINZAN 50 mg/850 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține maltodextrină (glucoză) maxim 1,69 mg.

IPINZAN 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține maltodextrină (glucoză) maxim 1,98 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

IPINZAN 50 mg/850 mg comprimate filmate
Comprimat filmat oval cu margini rotunjite, de culoare galbenă, gravat cu „50” pe una din fețe și cu „850” pe cealaltă față, cu dimensiuni: lungime 21,6±0,2 mm, lățime 8,6±0,2 mm.

IPINZAN 50 mg/1000 mg comprimate filmate
Comprimat filmat oval cu margini rotunjite, de culoare galben închis, gravat cu „50” pe una din fețe și cu „1000” pe cealaltă față, cu dimensiuni: lungime 22,0±0,2 mm, lățime 9,0±0,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IPINZAN este indicat ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și la exercițiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la adulți cu diabet zaharat de tip 2:

- la pacienții care nu pot obține un control adecvat la administrarea de clohidrat de metformină în monoterapie.

- la pacienții care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptină și clorhidrat de metformină sub formă de comprimate separate.
- în combinație cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulină, atunci când acestea nu oferă un control glicemic adecvat (a se vedea pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferite asocieri).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Doza pentru tratamentul hiperglicemiei cu IPINZAN trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea și tolerabilitatea, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptină. Tratamentul cu IPINZAN poate fi inițiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 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 IPINZAN 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 IPINZAN trebuie inițiată cu doza de vildagliptină și metformină deja administrată.
- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree: Dozele de IPINZAN 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 IPINZAN 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 IPINZAN 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 (\geq 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 IPINZAN 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 vildagliptină/clorhidrat de metformină, 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

IPINZAN 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

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Administrarea IPINZAN cu sau imediat după consumul de alimente poate reduce simptomele gastro-intestinale 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 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

IPINZAN 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 (cum sunt 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 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 plasmatiche 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/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală (vezi pct. 4.3).

Medicamentele administrate concomitent, care pot afecta funcția renală, pot duce la modificări hemodinamice semnificative sau pot inhiba transportul renal și pot crește expunerea sistemică la metformină, trebuie utilizate cu prudență (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

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

Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită) la 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 IPINZAN pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu IPINZAN 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 $3x$ LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu IPINZAN. Pacienții

la care apar icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea IPINZAN.

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

Boli cutanate

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, la nivelul extremităților maimuțelor, pentru vildagliptină s-a raportat apariția de leziuni cutanate, incluzând pustule și ulceratii (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 ulceratia.

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 acordată atenție pacienților 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.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține maltodextrină (o sursă de glucoză). Pacienții cu malabsorbție rară de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune pentru vildagliptină/metformină. 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 antidiabetice 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 medicament-medicament 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 medicament-medicament 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 vildagliptină. 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.

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.

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 glucozei sanguine, în special la începutul tratamentului. Dacă este necesar, este posibil ca doza de IPINZAN 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 comune de transport tubular renal, implicate în eliminarea renală a metforminei (de exemplu, transportorul cationic organic 2 [OCT2] / inhibitori de extrudare multidrog și toxine [MATE], cum sunt 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/clorhidrat de metformină 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 vildagliptină și metformină nu au indicat semne de teratogenitate, ci efecte fetotoxice la doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. IPINZAN 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, IPINZAN nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru vildagliptină/clorhidrat de metformină 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 și de a folosi utilaje. Pacienții care pot prezenta amețeală ca reacție adversă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Nu au existat studii clinice terapeutice efectuate cu vildagliptină/clorhidrat de metformină. Cu toate acestea, a fost demonstrată bioechivalența combinației vildagliptină/clorhidrat de metformină 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, non-progresive ca natură și neasociate cu colestază sau icter.

S-au raportat cazuri rare de edem angioneurotic 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 prezentate sub formă de tabel

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

Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Tremor, cefalee, amețeală
Mai puțin frecvente	Fatigabilitate
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

În studiile clinice, incidența hipoglicemiei a fost frecventă la pacienții tratați cu vildagliptină administrat 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 studiile clinice, greutatea nu s-a modificat față de valorile inițiale când vildagliptină 100 mg pe zi a fost adăugat la metformină (+0,2 kg și -1,0 kg pentru vildagliptină, 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 anumitor reacții adverse

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 vildagliptin 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 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 anumitor reacții adverse

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 cauza reacțiilor adverse a fost de 0,3% în cadrul grupului în care s-a administrat tratament cu vildagliptină și nu au existat retrageri în cadrul grupului în care s-a utilizat placebo.

Incidența hipoglicemiei a fost similară în ambele grupuri de tratament (14,0% pentru grupul în care s-a administrat vildagliptină comparativ cu 16,4% pentru grupul în care s-a utilizat placebo). Doi pacienți au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupul în cadrul căruia s-a administrat vildagliptină și 6 pacienți în grupul în 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 în care s-a administrat vildagliptină și fără modificare a greutateii corporale în cadrul grupului în 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 ca monoterapie, în cadrul studiilor dublu-orb (N=1855)

Infecții și infestări	
Foarte rare	Infecții ale tractului respirator superior, nazofaringită
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente	Hipoglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală
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

Incidența totală a ieșirilor din studiile controlate cu monoterapie datorită reacțiilor adverse nu a fost mai mare la pacienții tratați cu vildagliptină în doze de 100 mg zilnic (0,3%), comparativ cu cei tratați cu placebo (0,6%) sau comparatori (0,5%).

În cadrul studiilor controlate comparative cu 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 semnalarea de evenimente grave sau severe.

În studiile clinice greutatea nu s-a modificat față de valorile inițiale când vildagliptina 100 mg zilnic a fost administrat ca monoterapie (-0,3 kg și -1,3 kg pentru vildagliptină, 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	Diminuarea absorbției vitaminei B ₁₂ 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 testelor 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 B ₁₂ cu o scădere a concentrațiilor plasmatice 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 testului 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 rezolvă 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)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Urticarie, leziuni cutanate exfoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 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/clorhidrat de metformină.

Vildagliptină

Informațiile privind supradozajul cu vildagliptină sunt limitate.

Simptome

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului cu vildagliptină au fost preluate dintr-un studiu de tolerabilitate la doze crescute realizat 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 picioare și mâini și creșteri ale valorilor creatin-fosfokinazei (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.

Metformină

Simptome

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 eficientă metodă de eliminare a metforminei este hemodializa. Cu toate acestea, vildagliptina nu poate fi eliminat 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

IPINZAN asociază două medicamente antihyperglicemice 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 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

Vildagliptina

Vildagliptina, acționează în principal prin inhibarea DPP-4, enzima responsabilă pentru degradarea hormonilor de tip incretin GLP-1 (peptidă de tipul glucagonului-1) și GIP (polipeptidă insulintropă 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 incretină, vildagliptina crește sensibilitatea celulelor beta la glucoză, conducând la o secreție îmbunătățită de insulină dependentă de glucoză. Tratatamentul cu vildagliptină 50-100 mg zilnic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a îmbunătățit semnificativ markerii funcției celulelor beta, incluzând HOMA- 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, vildagliptina 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 incretină 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, îmbunătățind 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:

- 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), $p=0,0034$.
- 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, $p=0,017$.
- 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 $p=0,021$.
- 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 HbA_{1c} în comparație cu placebo (diferențe între grupuri de -0,7% până la -1,1% pentru vildagliptină 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 vildagliptină 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 HbA_{1c} de 8,4%, reducerile medii ale HbA_{1c} 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 greutatei 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 HbA_{1c} 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 HbA_{1c} 7,3%. Modificările de greutate 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 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 comparat cu gliclazidă (doză medie zilnică: 229,5 mg) la pacienți controlați neadecvat cu metformină (doză inițială de metformină 1928 mg/zi). După un an, reducerile medii ale HbA_{1c} au fost de -0,81% în cazul vildagliptină adăugată tratamentului cu metformină (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 vildagliptină, comparativ cu modificările de greutate de +1,4 kg în cazul administrării de gliclazidă.

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 24 de săptămâni, a fost evaluată eficacitatea administrării în combinație de doze fixe de vildagliptină și metformină (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 vildagliptină/metformină 50 mg/1000 mg de două ori pe zi a scăzut valoarea HbA_{1c} cu -1,82%, combinația vildagliptină/metformină 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 vildagliptină 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 durata 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 metformină (≥ 1500 mg zilnic) și glimepiridă (≥ 4 mg zilnic). Vildagliptina administrată în asociere cu metformină 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 durata de cinci ani, pentru a evalua efectul unei terapii combinate precoce cu vildagliptină și metformină (N = 998) în raport cu terapia inițială standard cu metformină, urmată de o combinație cu vildagliptină (grup de tratament secvențial) (N = 1003) 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 [ÎI 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 durata 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 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 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 metformină, 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 vildagliptină, respectiv placebo. Pacienții cărora li s-a administrat vildagliptină nu au prezentat creștere 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 durata de 24 de săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 mai avansat, necontrolat în mod corespunzător cu insulină (cu acțiuni de scurtă și lungă durată, doza medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a HbA_{1c} când s-a adăugat vildagliptină (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 vildagliptină 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 2 ani (expunere medie 50 săptămâni pentru vildagliptină și 49 săptămâni pentru comparatori). 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 (interval de încredere 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 (Î 95%, 0,68-1,70).

Copii și adolescenți

Agentia 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 farmacocinetice

Vildagliptină/clorhidrat de metformină

Absorbție

S-a demonstrat bioechivalența între medicamentul de referință în trei concentrații (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg și 50 mg/1000 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 vildagliptină/clorhidrat de metformină. Viteza și procentul de absorbție a metforminei din vildagliptină/clorhidrat de metformină 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 combinația vildagliptină/clorhidrat de metformină.

Vildagliptina

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, 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 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. 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] vildagliptina, 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 grupe speciale de 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 clinice semnificative (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.

Distributie

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 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 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 vildagliptină/clorhidrat de metformină. 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 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 câini, 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 vildagliptină. Toxicitatea embrio-fetală a fost evaluată la șobolan și iepure. La șobolani, s-a observat o incidență crescută a semnelor de rahitism, 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 iepure, 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 șobolan. 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 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 și toxicitatea asupra funcției de reproducere

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Copovidonă K-28
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 2910
Polidextroză (E 1200)
Dioxid de Titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E 172)
Maltodextrină/dextrină
Trigliceride cu lanț mediu/caprilină și caprină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din OPA/Al/PVC-Al sau blistere transparente din PVC/PE/PCTFE-Al.

Dimensiuni de ambalaj: 10, 30, 60 și 180 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

ZENTIVA, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14251/2022/01-08

14252/2022/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022