

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DALTEX 50 mg/850 mg comprimate filmate

DALTEX 50 mg/1000 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, de culoare galbenă, cu margine teșită, netede pe ambele suprafețe, cu dimensiuni de aproximativ 20,7 x 8,8 mm.

Comprimate filmate ovale, de culoare galbenă închis, cu margine teșită, netede pe ambele suprafețe, cu dimensiuni de aproximativ 21,3 x 10,1 mm

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

DALTEX este indicat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

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

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza de DALTEX 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 DALTEX 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 DALTEX trebuie să asigure vildagliptin 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 vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:  
Administrarea DALTEX trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformină deja administrată.
- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree:  
Dozele de DALTEX trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când DALTEX se utilizează în asocieri 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 DALTEX trebuie să asigure 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 asocieri cu o tiazolidindionă.

#### Grupurile 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 DALTEX 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/minut, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

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

GFR ml/minut	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*

DALTEX 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*

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

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Administrarea DALTEX 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)
- 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,
- Socul.
- 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

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

### Acidoză lactică

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

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

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

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie urmată de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să 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/minut și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

### Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST  $> 3x$  LSVN nu trebuie tratați cu DALTEX (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 DALTEX pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu DALTEX 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 DALTEX. Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea DALTEX.

După renunțarea la tratamentul cu DALTEX și normalizarea valorilor TFH, tratamentul cu DALTEX 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 vildagliptin 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 DALTEX. Următoarele informații reflectă datele disponibile referitoare la substanțele active individuale.

### Vildagliptin

Vildagliptin are un potențial mic de interacțiuni cu medicamentele administrate concomitent. Deoarece vildagliptin 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, metformină 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 vildagliptin de reducere a glicemiei poate fi redus de anumite substanțe active, incluzând tiazide, corticosteroizi, produși tiroidieni și simpatomimetice.

#### Metformină

##### Asocieri nerecomandate

###### *Alcool etilic*

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

###### *Substanțe de contrast iodate*

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

###### *Substanțe active cationice*

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

###### *Asocieri care necesită precauții la utilizare*

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

Glucocorticoizii, beta-2-agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat și trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă a glucozei sanguine, în special la începutul tratamentului. Dacă este necesar, este posibil ca doza de DALTEX 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.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea DALTEX la femeile gravide. În cazul vildagliptin, 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 metformină nu au indicat semne de teratogenitate, ci efecte fetotoxice la doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. DALTEX nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Studiile la animale au evidențiat excreția în lapte atât a metforminei, cât și a vildagliptinului. Nu se cunoaște dacă vildagliptin 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 vildagliptinului, DALTEX nu trebuie utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru DALTEX 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**

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

##### 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 vildagliptin. 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  $\geq 3x$  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 vildagliptin 50 mg o dată pe zi, vildagliptin 50 mg de două ori pe zi, respectiv toți comparatorii. Aceste creșteri ale valorilor transaminazelor au fost, în general, asimptomatice, nonprogresive ca natură și neasociate cu coleastăz sau icter.

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

#### 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 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 vildagliptin 100 mg zilnic ca tratament adjuvant la metformină, în comparație cu placebo plus metformină, în cadrul studiilor dublu-orb (N=208)

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Tremor
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeală
Mai puțin frecvente	Oboseală
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Greață

#### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

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

În studiile clinice, greutatea nu s-a modificat față de valorile inițiale când vildagliptin 100 mg pe zi a fost adăugat la metformină (+0,2 kg și -1,0 kg pentru vildagliptin, respectiv placebo).

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

#### Asocierea cu o sulfoniluree

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

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>
--

Frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Amețeli, tremor
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Hiperhidroză
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
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 vildagliptin + 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 sa administrat vildagliptin + 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 vildagliptin.

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 dubluorbe (N=371)**

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

#### *Descrierea anumitor reacții adverse*

În cadrul studiilor clinice controlate în care s-a utilizat vildagliptin 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 vildagliptin 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 sa administrat vildagliptin 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 vildagliptin și șase 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 vildagliptin și fără modificare a greutateii corporale în cadrul grupului în care s-a utilizat placebo).

Informații suplimentare privind substanțele active individuale din combinația fixă

Vildagliptin

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

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte rare	Infecție a căilor respiratorii superioare
Foarte rare	Nazofaringită
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Mai puțin frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Amețeală
Mai puțin frecvente	Cefalee
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Edem periferic
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Mai puțin frecvente	Constipație
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
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 vildagliptin 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 vildagliptin 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 vildagliptin 100 mg zilnic a fost administrat ca monoterapie (-0,3 kg și -1,3 kg pentru vildagliptin, respectiv placebo).

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

Metformină

**Tabelul 5 Reacții adverse pentru componenta metformină**

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte rare	Diminuarea absorbției vitaminei B <sub>12</sub> și acidoză lactică*
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Gust metalic
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și lipsa apetitului alimentar
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Foarte rare	Valori anormale ale testului funcției hepatice sau hepatită**
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte rare	Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit și urticarie

\*O diminuare a absorbției vitaminei B12 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**

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: <http://www.anm.ro>

#### **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul cu DALTEX.

Vildagliptin

Informațiile privind supradozajul cu vildagliptin 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.

### Metformină

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

### Tratament

Cea mai eficientă metodă de eliminare a metforminei este hemodializa. Cu toate acestea, vildagliptin 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

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

Vildagliptin, 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

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

Administrarea de 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, vildagliptin crește sensibilitatea celulelor beta la glucoză, conducând la o secreție îmbunătățită de insulină dependentă de glucoză. Tratamentul cu vildagliptin 50-100 mg zilnic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a îmbunătățit semnificativ markerii funcției celulelor beta, incluzând HOMA- $\beta$  („Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ”, Modelul  $\beta$  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/glucacon 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 vildagliptin 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 antihiperglicemice, reducând valorile glucozei plasmatice bazale și postprandiale. Aceasta nu stimulează secreția de insulină și, prin urmare, nu produce hipoglicemie sau creșterea greutateii corporale.

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

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

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

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

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

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

### Eficacitate și siguranță clinică

Vildagliptin adăugat 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>  $\geq 0,7\%$  față de valoarea inițială a fost semnificativ mai mare din punct de vedere

statistic în ambele grupuri tratate cu vildagliptin plus metformină (46%, respectiv, 60%), față de grupul tratat cu metformină plus placebo (20%).

Într-un studiu de 24 săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat 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<sub>1c</sub> de 8,4%, reducerile medii ale HbA<sub>1c</sub> au fost de -0,9% cu vildagliptin adăugat la metformină și de -1,0% cu pioglitazonă adăugată la metformină. S-a observat o creștere medie a greutății de +1,9 kg la pacienții care au primit pioglitazonă adăugată la metformină comparativ cu +0,3 kg la pacienții care au primit vildagliptin adăugat la metformină.

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu glicemipiridă (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<sub>1c</sub> au fost de -0,4% cu vildagliptin administrat suplimentar metforminei și de -0,5% cu glicemipiridă administrată suplimentar metforminei, față de o valoare de bază de HbA<sub>1c</sub> 7,3%. Modificările de greutate au fost de -0,2 kg la administrarea de vildagliptin comparativ cu +1,6 kg la administrarea de glicemipiridă. Incidența hipoglicemiei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu vildagliptin (1,7%) comparativ cu grupul tratat cu glicemipiridă (16,2%). La sfârșitul studiului (2 ani), valoarea HbA<sub>1c</sub> 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, vildagliptin (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<sub>1c</sub> au fost de -0,81% în cazul vildagliptin adăugat tratamentului cu metformină (valoarea HbA<sub>1c</sub> la începutul tratamentului 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA<sub>1c</sub> 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 durata de 24 de săptămâni, a fost evaluată eficacitatea administrării în combinație de doze fixe de vildagliptin 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 vildagliptin/metformină 50 mg/1000 mg de două ori pe zi a scăzut valoarea HbA<sub>1c</sub> cu -1,82%, combinația vildagliptin/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 vildagliptin 50 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,09% față de valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> de la începutul studiului de 8,6%. Scăderea HbA<sub>1c</sub> 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 vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformină ( $\geq 1500$  mg zilnic) și glicemipiridă ( $\geq 4$  mg zilnic). Vildagliptin administrat în asociere cu metformină și glicemipiridă a redus semnificativ HbA<sub>1c</sub> comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA<sub>1c</sub> de 8,8% a fost de -0,76%.

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 vildagliptin (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 metformină (N=276) sau fără administrarea concomitentă de metformină (N=173). Vildagliptin administrat în asociere cu insulină a redus semnificativ HbA<sub>1c</sub> comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 durata 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, doza medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a HbA<sub>1c</sub> 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 durata de până la 2 ani (expunere medie 50 săptămâni pentru vildagliptin și 49 săptămâni pentru comparatori). Meta-analiza a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptin 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 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 (Î 95%, 0,68-1,70).

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vildagliptin 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**

### DALTEX

#### Absorbție

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

Alimentele nu afectează procentul și viteza de absorbție a vildagliptin din DALTEX. Viteza și procentul de absorbție a metforminei din DALTEX 50 mg/1000 mg au fost scăzute la administrarea împreună cu alimente, după cum se reflectă prin scăderea C<sub>max</sub> cu 26%, a ASC cu 7% și T<sub>max</sub> întârziat (2,0 până la 4,0 ore).

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active individuale din DALTEX.

#### Vildagliptin

### Absorbție

În urma administrării orale în condiții de repaus alimentar, vildagliptin 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 vildagliptin 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 vildagliptin se poate administra cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea absolută este de 85%.

### Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice a vildagliptin este mică (9,3%) și vildagliptin se distribuie în mod egal între plasmă și eritrocite. În urma administrării intravenoase, la starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al vildagliptin ( $V_{ss}$ ) 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 vildagliptin, după cum rezultă dintr-un studiu *in vivo* în care s-au utilizat șobolani cu deficit de DPP-4. Vildagliptin nu este metabolizat de enzimele CYP 450 într-o măsură cuantificabilă și, în consecință, clearance-ul metabolic al vildagliptin 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 vildagliptin nu inhibă/induce enzimele CYP 450. Prin urmare, este puțin probabil ca vildagliptin 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 vildagliptin nemetabolizat a reprezentat 23% din doză în urma administrării orale. În urma administrării intravenoase la subiecți sănătoși, clearance-ul plasmatic și renal total al vildagliptin 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 vildagliptin 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 vildagliptinului 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 ( $\geq 70$  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 expunerea 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 vildagliptin.

### 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 plasmatiche 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 plasmatiche 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 plasmatiche maxime au fost cu 40% mai mici, ASC a scăzut cu 25%, iar timpul până la atingerea concentrației plasmatiche maxime a fost prelungit cu 35 minute. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei scăderi.

#### Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatiche 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 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 DALTEX. Nu s-au identificat alte toxicități asociate acestei combinații. Următoarele date reprezintă rezultate din studii efectuate separat cu vildagliptin sau metformină.

#### 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 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.

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

Un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie 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 asociere 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 asociere cu toxicitatea maternă la doze  $\geq 150$  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 vildagliptinului. 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 vildagliptinului 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  $\geq 5$  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, descuamări, cruste și ulceratii la nivelul cozii cu modificări histopatologice asociate au fost observate la doze  $\geq 20$  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  $\geq 80$  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.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

## Nucleu

Celuloză microcristalină  
Copovidonă K 25  
Crospovidonă (tip B)  
Hidroxipropilceluloză  
Stearat de magneziu

## Film

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Macrogol 8000  
Talc

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister aluminiu/aluminiu (OPA-AI-PVC/AI)  
Disponibil în cutii conținând 10, 30, 60, 120, 180 sau 360 comprimate filmate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14839/2023/01-06  
14840/2023/01-06

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației : Ianuarie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2023.