

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vimetso 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Vimetso 50 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Vimetso 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg βιλνταγλιπτίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Vimetso 50 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg βιλνταγλιπτίνης και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Vimetso 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Καφέ-κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τη σημείωση V1 στη μία πλευρά του δισκίου. Διαστάσεις δισκίου: 20 mm x 11 mm περίπου.

Vimetso 50 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Καφέ-κίτρινα, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τη σημείωση V2 στη μία πλευρά του δισκίου. Διαστάσεις δισκίου: 21 mm x 11 mm περίπου.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vimetso ενδείκνυται ως πρόσθετο στη διατροφή και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

- σε ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς μόνο με υδροχλωρική μετφορμίνη.
- σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ήδη συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης και υδροχλωρικής μετφορμίνης, ως ξεχωριστά δισκία.
- σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα σε διαφορετικούς συνδυασμούς).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

##### Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $GFR \geq 90$ ml/min)

Η δόση της αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας με Vimetso θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το ισχύον θεραπευτικό σχήμα που λαμβάνει ο ασθενής, την αποτελεσματικότητα και την ανοχή ενώ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 100 mg βιλνταγλιπτίνης. Το

Vimetso μπορεί να ξεκινά είτε με τη λήψη της περιεκτικότητας 50 mg/850 mg ή με τα 50 mg/1000 mg δύο φορές την ημέρα, ένα δισκίο το πρωί και το άλλο το βράδυ.

- Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή για αυτούς δόση μετοφορμίνης ως μονοθεραπεία:

Η δόση έναρξης του Vimetso θα πρέπει να παρέχει βιλνταγλιπτίνη ως 50 mg δύο φορές την ημέρα (100 mg συνολική ημερήσια δόση) επιπλέον της δόσης της μετοφορμίνης που ήδη λαμβάνεται.

- Για ασθενείς που αλλάζουν από συγχορήγηση βιλνταγλιπτίνης και μετοφορμίνης σε ξεχωριστά δισκία:

Το Vimetso θα πρέπει να ξεκινά με τη δόση της βιλνταγλιπτίνης και της μετοφορμίνης που ήδη χορηγούνται.

- Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλό συνδυασμό μετοφορμίνης και μίας σουλφονουλουρίας:

Οι δόσεις του Vimetso θα πρέπει να παρέχουν βιλνταγλιπτίνη ως 50 mg δύο φορές την ημέρα (συνολική ημερήσια δόση 100 mg) και μια δόση μετοφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Όταν το Vimetso χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία, η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σουλφονουλουρίας πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη για τη μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας.

- Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με θεραπεία διπλού συνδυασμού με ινσουλίνη και τη μέγιστη ανεκτή δόση μετοφορμίνης:

Η δόση του Vimetso θα πρέπει να παρέχει βιλνταγλιπτίνη χορηγούμενη ως 50 mg δύο φορές την ημέρα (συνολική ημερήσια δόση 100 mg) και μια δόση μετοφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βιλνταγλιπτίνης και της μετοφορμίνης ως τριπλή από του στόματος θεραπεία σε συνδυασμό με μια θειαζολιδινεδιόνη δεν έχει εδραιωθεί.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Καθώς η μετοφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν τάση για έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν Vimetso θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε ελέγχους της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετοφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

Η μέγιστη ημερήσια δόση της μετοφορμίνης πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4) πρέπει να αναθεωρούνται πριν εξεταστεί η έναρξη της μετοφορμίνης σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα του Vimetso, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

GFR ml/min	Μετοφορμίνη	Βιλνταγλιπτίνη
------------	-------------	----------------

60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3000 mg. Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
45-59	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 50 mg.
30-44	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	
<30	Η μετορμίνη αντενδείκνυται.	

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Vimetso δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων αυτών με επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε τιμή > 3x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Vimetso δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vimetso σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η λήψη του Vimetso με ή αμέσως μετά από το γεύμα ενδεχομένως να μειώσει τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη μετορμίνη (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση). Διαβητικό προ-κώμα.

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οξείες καταστάσεις που μπορεί να μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία, όπως:

- αφυδάτωση,
- σοβαρή λοίμωξη,
- καταπληξία,
- ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων (βλ. παράγραφο 4.4).

Οξεία ή χρόνια νόσος που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία, όπως:

- καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
- πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- καταπληξία.

Ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Το Vimetso δεν είναι υποκατάστατο ινσουλίνης για ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.

#### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σηψαιμία. Συσσώρευση μετφορμίνης συμβαίνει σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να αρχίζουν με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών, ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό πόνο, μυϊκές κράμπες, εξασθένιση και υποθερμία συνοδευόμενα από κόμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να σταματήσει να παίρνει μετφορμίνη και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος (< 7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (> 5 mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

#### Χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

#### Νεφρική λειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα στη συνέχεια (βλ. παράγραφο 4.2). Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 ml/min και πρέπει να διακόπτεται προσωρινά υπό την παρουσία συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, έχουν ως αποτέλεσμα σημαντική αιμοδυναμική αλλαγή, ή αναστέλλουν τη νεφρική μεταβίβαση και αυξάνουν τη συστηματική έκθεση στη μετφορμίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων αυτών με επίπεδα ALT ή AST πριν την έναρξη της θεραπείας > 3x ULN, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με Vimetso (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.8).

#### Παρακολούθηση ηπατικών ενζύμων

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατικής δυσλειτουργίας (περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας) με τη βιλνταγλιπτίνη. Σε αυτά τα περιστατικά οι ασθενείς ήταν γενικά ασυμπτωματικοί χωρίς κλινικές συνέπειες και οι δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Vimetso θα πρέπει να διενεργούνται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ώστε να είναι γνωστές οι τιμές των αρχικών επιπέδων του ασθενούς. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vimetso ανά τρίμηνα διαστήματα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και κατόπιν σε τακτά διαστήματα. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται με δεύτερη αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας προκειμένου να επιβεβαιωθεί το εν λόγω εύρημα και κατόπιν να παρακολουθούνται με συχνές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας μέχρι το/τα μη φυσιολογικό/-ά εύρημα/-τα να επανέλθει/ουν στο φυσιολογικό. Εάν η αύξηση της AST ή της ALT σε τιμή 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή μεγαλύτερη επιμένει, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με Vimetso. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ίκτερο ή άλλα σημεία που υποδεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να διακόπτουν το Vimetso.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με Vimetso και την ομαλοποίηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, δεν θα πρέπει να αρχίζει ξανά η θεραπεία με Vimetso.

#### Δερματικές διαταραχές

Δερματικές βλάβες, που περιλαμβάνουν φλύκταινες και εξελκώσεις, έχουν αναφερθεί με τη χρήση βιλνταγλιπτίνης σε άκρα πιθήκων σε μη-κλινικές τοξικολογικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3). Παρότι δερματικές βλάβες δεν παρατηρήθηκαν σε αυξημένο ποσοστό σε κλινικές δοκιμές, η εμπειρία σε ασθενείς με δερματικές επιπλοκές λόγω διαβήτη είναι περιορισμένη. Επιπλέον, υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για πομφολυγώδεις και αποφολιδωτικές βλάβες του δέρματος. Συνεπώς, σε συμμόρφωση με τη συνήθη φροντίδα του διαβητικού ασθενούς, συνιστάται η παρακολούθηση για δερματικές διαταραχές, όπως οι φλύκταινες ή οι εξελκώσεις.

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση της βιλνταγλιπτίνης έχει σχετιστεί με ένα κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας.

Αν υπάρχει υποψία για παγκρεατίτιδα η βιλνταγλιπτίνη πρέπει να διακόπτεται. Αν επιβεβαιωθεί η διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας η βιλνταγλιπτίνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό οξείας παγκρεατίτιδας.

#### Υπογλυκαιμία

Είναι γνωστό ότι οι σουλφονουλουρίες προκαλούν υπογλυκαιμία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση μιας χαμηλότερης δόσης σουλφονουλουρίας για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

#### Χειρουργική επέμβαση

Η μετορμίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ενδορραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από του στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

#### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης για το Vimetso. Οι ακόλουθες

αναφορές αντανακλούν τις διαθέσιμες πληροφορίες για κάθε μία από τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά.

### Βιλνταγλιπτίνη

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων της βιλνταγλιπτίνης με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλή. Καθώς η βιλνταγλιπτίνη δεν είναι υπόστρωμα του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P (CYP) 450 και δεν αναστέλλει ή επάγει τα ένζυμα CYP 450, δεν είναι πιθανό να αλληλεπιδράσει με δραστικές ουσίες που είναι υποστρώματα, αναστολείς ή επαγωγείς των συγκεκριμένων ενζύμων.

Τα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν με τα από του στόματος αντιδιαβητικά πιογλιταζόνη, μετφορμίνη και γλυβουρίδη σε συνδυασμό με βιλνταγλιπτίνη δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις στον πληθυσμό στόχο.

Μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων με διγοξίνη (υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης) και βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9) που διενεργήθηκαν σε υγιή άτομα δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μετά τη συγχορήγηση με βιλνταγλιπτίνη.

Διενεργήθηκαν μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων σε υγιή άτομα με την αμλοδιπίνη, τη ραμιπρίλη, τη βάλσαρτάνη και τη σιμβαστατίνη. Σε αυτές τις μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μετά τη συγχορήγηση με βιλνταγλιπτίνη. Εν τούτοις αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί στον πληθυσμό στόχο.

### Συνδυασμός με αναστολείς ΜΕΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης)

Μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.8).

Όπως συμβαίνει με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα από του στόματος, η υπογλυκαιμική δράση της βιλνταγλιπτίνης μπορεί να μειωθεί από συγκεκριμένες δραστικές ουσίες, στις οποίες περιλαμβάνονται οι θειαζίδες, τα κορτικοστεροειδή, τα θυρεοειδικά σκευάσματα και τα συμπαθομιμητικά.

### Μετφορμίνη

#### Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

##### Οινοπνευματώδη

Η δηλητηρίαση από οινόπνευμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, πημμελούς θρέψης ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

##### Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ΜΕΑ, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Τα γλυκοκορτικοειδή, οι β2-αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται και να διενεργούνται πιο συχνοί έλεγχοι της γλυκόζης αίματος, κυρίως στην αρχή της θεραπείας. Εάν είναι αναγκαίο, η δοσολογία του Vimetso μπορεί να χρειαστεί

ν' αναπροσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της συγχρηγορούμενης θεραπείας και κατά τη διακοπή αυτής.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Εάν είναι αναγκαίο, η δοσολογία του αντι-υπεργλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναπροσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας μαζί με άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή αυτής.

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που παρεμβαίνουν στα κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς τα οποία εμπλέκονται στη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης (π.χ. οργανικός κατιονικός μεταφορέας-2 [OCT2] / αναστολείς εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών [MATE] όπως ρανολαζίνη, βανδετανίμη, ντολουτεγκραβίρη και σιμετιδίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη μετφορμίνη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα από τη χρήση του Vimetso σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες για τη βιλνταγλιπτίνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις. Για τη μετφορμίνη, οι μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Οι μελέτες σε ζώα που διεξήχθησαν με τη βιλνταγλιπτίνη και τη μετφορμίνη δεν κατέδειξαν στοιχεία τερατογόνου δράσης, αλλά έχουν δείξει εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Vimetso δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν απέκκριση τόσο της μετφορμίνης όσο και της βιλνταγλιπτίνης στο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η βιλνταγλιπτίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ωστόσο η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Λόγω του δυνητικού κινδύνου υπογλυκαιμίας του νεογνού, οφειλόμενης στη μετφορμίνη, αλλά και της έλλειψης δεδομένων της βιλνταγλιπτίνης για τον άνθρωπο, το Vimetso δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση του Vimetso στην γονιμότητα του ανθρώπου (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη ως ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση οχημάτων ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Δεδομένα ασφαλείας ελήφθησαν συνολικά από 6.197 ασθενείς με έκθεση σε βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη σε τυχαίοποιημένες δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Από αυτούς του ασθενείς, 3.698 ασθενείς έλαβαν βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη και 2.499 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο/μετφορμίνη.

Δεν έχουν διεξαχθεί θεραπευτικές κλινικές δοκιμές με τον συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης. Ωστόσο, η βιοϊσοδυναμία του συνδυασμού βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης με τη συγχρηγορούμενη βιλνταγλιπτίνη και μετφορμίνη έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες και παροδικές, χωρίς να απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Δεν βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών και της ηλικίας, της εθνικότητας, της διάρκειας έκθεσης ή της ημερήσιας δόσης. Η χρήση της βιλνταγλιπτίνης έχει σχετιστεί με κίνδυνο ανάπτυξης παγκρεατίτιδας. Η γαλακτική οξέωση έχει αναφερθεί μετά τη χρήση μετφορμίνης, ιδίως σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη σε διπλές τυφλές μελέτες ως μονοθεραπεία και ως προσθήκη σε θεραπείες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες εμφάνισης καθορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη και μετφορμίνη (ως μονο-συστατικά ή ως συνδυασμό σταθερής δόσης), ή σε συνδυασμό με άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες, σε κλινικές δοκιμές και με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα - Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Συχνές
Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Υπογλυκαιμία	Όχι συχνές
Απώλεια όρεξης	Όχι συχνές
Μείωση της απορρόφησης βιταμίνης B <sub>12</sub> και γαλακτική οξέωση	Πολύ σπάνιες*
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Ζάλη	Συχνές
Κεφαλαλγία	Συχνές
Τρέμουλο	Συχνές
Μεταλλική γεύση	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Έμετος	Συχνές
Διάρροια	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Μετεωρισμός	Συχνές
Δυσκοιλιότητα	Συχνές
Κοιλιακό άλγος συμπεριλαμβανομένης άνω κοιλίας	Συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Ηπατίτιδα	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Υπεριδρωσία	Συχνές
Κνησμός	Συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Δερματίτιδα	Συχνές



Ερύθημα	Όχι συχνές
Κνίδωση	Όχι συχνές
Πομφολιγώδεις και αποφολιδωτικές βλάβες δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς	Μη γνωστές <sup>†</sup>
Δερματική αγγειίτιδα	Μη γνωστές <sup>†</sup>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Αρθραλγία	Συχνές
Μυαλγία	Όχι συχνές
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Εξασθένιση	Συχνές
Κόπωση	Όχι συχνές
Ρίγη	Όχι συχνές
Περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας	Όχι συχνές
* Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μετορμίνη ως μονοθεραπεία και που δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό σταθερής δόσης βιλνταγλιπτίνης + μετορμίνης. Αναφερθείτε στην περιληψη των χαρακτηριστικων του προϊόντος για τη μετορμίνη για συμπληρωματικές πληροφορίες. † Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.	

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Βιλνταγλιπτίνη*

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατικής δυσλειτουργίας (περιλαμβανομένης της ηπατίτιδας) με τη βιλνταγλιπτίνη. Σε αυτά τα περιστατικά οι ασθενείς ήταν γενικά ασυμπτωματικοί χωρίς κλινικές συνέπειες και οι τιμές των ηπατικών δοκιμασιών επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Σε δεδομένα από ελεγχόμενες μελέτες μονοθεραπείας ή θεραπείας συνδυασμού διάρκειας ως 24 εβδομάδων, η συχνότητα εμφάνισης των αυξήσεων της ALT ή της AST σε τιμή 3x ULN (ταξινομημένες ως παρούσες σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές μετρήσεις ή κατά την τελική υπό θεραπεία επίσκεψη) ήταν 0,2%, 0,3% και 0,2% για τη βιλνταγλιπτίνη 50 mg μία φορά την ημέρα, τη βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές την ημέρα και όλα τα φάρμακα σύγκρισης, αντίστοιχα. Αυτές οι αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν γενικά ασυμπτωματικές, μη εξελισσόμενης φύσης και δεν συνδέθηκαν με χολόσταση ή ίκτερο.

##### *Αγγειοοίδημα*

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αγγειοοιδήματος με βιλνταγλιπτίνη σε παρόμοιο ποσοστό με τους μάρτυρες. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων αναφέρθηκαν όταν η βιλνταγλιπτίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αναστολέα MEA. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν ήπιας βαρύτητας και αποκαταστάθηκαν με συνέχιση της χορήγησης βιλνταγλιπτίνης.

##### *Υπογλυκαιμία*

Η υπογλυκαιμία ήταν όχι συχνή όταν η βιλνταγλιπτίνη (0,4%) χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε ελεγχόμενες μελέτες σύγκρισης με σχήμα μονοθεραπείας με δραστικό φάρμακο σύγκρισης ή εικονικό φάρμακο (0,2%). Κανένα οξύ ή σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας δεν αναφέρθηκε. Όταν χρησιμοποιήθηκε επιπρόσθετα της μετορμίνης, η υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1% των ασθενών που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη και στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όταν προστέθηκε πιογλιταζόνη, η υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη και στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όταν προστέθηκε σουλφονυλουρία, η υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη

και στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όταν προστέθηκαν σουλφονυλουρία και μετφορμίνη, η υπογλυκαιμία εμφανίστηκε στο 5,1% των ασθενών που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη και στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν 14% για τη βιλνταγλιπτίνη και 16% για το εικονικό φάρμακο.

### Μετφορμίνη

#### *Μείωση της απορρόφησης βιταμίνης B<sub>12</sub>*

Μείωση στην απορρόφηση της βιταμίνης B<sub>12</sub> με ελάττωση των επιπέδων ορού έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που είχαν λάβει μετφορμίνη για μεγάλη περίοδο. Η εξέταση της αιτιολογίας αυτής συνιστάται εάν ο ασθενής πάσχει από μεγαλοβλαστική αναιμία.

#### *Ηπατική λειτουργία*

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις μη φυσιολογικών τιμών σε δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας ή ηπατίτιδα που αποκαταστάθηκαν με διακοπή της θεραπείας με μετφορμίνη.

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώνονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις αποκαθίστανται αυτόματα. Για την αποτροπή τους, συνιστάται να λαμβάνεται η μετφορμίνη σε δύο δόσεις την ημέρα κατά την διάρκεια ή αμέσως μετά τα γεύματα. Μια αργή αύξηση της δόσης μπορεί επίσης να βελτιώσει την ανοχή από το γαστρεντερικό.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία του Vimetso.

### Βιλνταγλιπτίνη

Πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία με βιλνταγλιπτίνη είναι περιορισμένες.

### Συμπτώματα

Οι πληροφορίες για τα ενδεχόμενα συμπτώματα υπερδοσολογίας με βιλνταγλιπτίνη προέρχονται από μια μελέτη ανοχής με αυξανόμενη δόση σε υγιή άτομα που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη επί 10 ημέρες. Στα 400 mg, καταγράφηκαν τρία περιστατικά μυαλγίας και μεμονωμένα περιστατικά ήπιας και παροδικής παραισθησίας, πυρετού, οιδήματος καθώς και παροδικής αύξησης των επιπέδων λιπάσης. Στα 600 mg, ένας συμμετέχων παρουσίασε οίδημα στα πόδια και στα χέρια και αυξήσεις των επιπέδων της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK), της AST, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της μυοσφαιρίνης. Τρεις άλλοι συμμετέχοντες εμφάνισαν οίδημα στα πόδια, με παραισθησία σε δύο περιπτώσεις. Όλα τα συμπτώματα και όλες οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές υποχώρησαν χωρίς θεραπεία μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης.

### Μετφορμίνη

Μεγάλη υπερδοσολογία μετφορμίνης (ή συνυπάρχων κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης) μπορεί να προκαλέσει γαλακτική οξέωση, η οποία συνιστά επείγον ιατρικό περιστατικό και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

## Αντιμετώπιση

Η πιο αποτελεσματική μέθοδος απομάκρυνσης της μετφορμίνης είναι η αιμοδιύλιση. Ωστόσο, η βιλνταγλιπτίνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση, παρόλο που ο κύριος μεταβολίτης της που προκύπτει από υδρόλυση (LAY 151) μπορεί. Συνιστάται υποστηρικτική αντιμετώπιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος χορηγούμενων φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος, κωδικός ATC: A10BD08.

#### Μηχανισμός δράσης

Το Vimetso συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: τη βιλνταγλιπτίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των ενισχυτικών της λειτουργίας των νησιδίων και την υδροχλωρική μετφορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων.

Η βιλνταγλιπτίνη, μέλος της ομάδας των ενισχυτικών της λειτουργίας των νησιδίων, είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4). Η μετφορμίνη δρα κυρίως μειώνοντας την ενδογενή παραγωγή ηπατικής γλυκόζης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### Βιλνταγλιπτίνη

Η βιλνταγλιπτίνη δρα κυρίως αναστέλλοντας την DPP-4, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση των ινκρετινών ορμονών GLP-1 (πεπτιδίο-1 ομοιάζον στη γλυκαγόνη) και GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πολυπεπτιδίο).

Η χορήγηση της βιλνταγλιπτίνης επιφέρει ταχεία και πλήρη αναστολή της δράσης της DPP-4, οδηγώντας σε αυξημένα ενδογενή επίπεδα νηστείας και μεταγευματικά των ινκρετινών ορμονών GLP-1 και GIP.

Αυξάνοντας τα ενδογενή επίπεδα αυτών των ινκρετινών ορμονών, η βιλνταγλιπτίνη ενισχύει την ευαισθησία των β-κυττάρων στη γλυκόζη, οδηγώντας σε βελτιωμένη εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης. Η θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη 50-100 mg ημερησίως σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 βελτίωσε σημαντικά τους δείκτες της λειτουργίας των βήτα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων του HOMA-β (Homeostasis Model Assessment –β), του λόγου προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη και των μετρήσεων ανταπόκρισης των β-κυττάρων μέσω της δοκιμασίας ανοχής με συχνές δειγματοληψίες μετά από γεύμα. Σε μη διαβητικά (με φυσιολογική γλυκαιμία) άτομα, η βιλνταγλιπτίνη δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης, ούτε ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης.

Αυξάνοντας τα ενδογενή επίπεδα GLP-1, η βιλνταγλιπτίνη ενισχύει επίσης την ευαισθησία των α-κυττάρων στη γλυκόζη, οδηγώντας σε μεγαλύτερη έκκριση γλυκαγόνης κατάλληλης ως προς τα επίπεδα γλυκόζης.

Η ενισχυμένη αύξηση της αναλογίας ινσουλίνης/γλυκαγόνης κατά τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων ινκρετινών ορμονών οδηγεί σε μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά, οδηγώντας σε μειωμένη γλυκαιμία.

Η γνωστή επίδραση των αυξημένων επιπέδων GLP-1 στην καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης δεν παρατηρείται με τη θεραπεία βιλνταγλιπτίνης.

### Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιυπεργλυκαιμικές δράσεις, η οποία μειώνει και τα βασικά και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και άρα δεν προκαλεί υπογλυκαιμία ή αυξημένη πρόσληψη βάρους.

Η μετφορμίνη πιθανώς ασκεί την υπογλυκαιμική της δράση μέσω τριών μηχανισμών:

- μέσω μείωσης της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση,
- στους μύες, αυξάνοντας ελαφρώς την ευαισθησία στην ινσουλίνη και άρα βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της γλυκόζης,
- επιβραδύνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκογόνου δρώντας επί της συνθετάσης του γλυκογόνου και αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς συγκεκριμένων τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT-1 και GLUT-4).

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί με θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στον ορό, χοληστερόλης LDL και τριγλυκεριδίων.

Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) εδραίωσε το μακροπρόθεσμο όφελος της εντατικής ρύθμισης της γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μεμονωμένα έδειξε:

- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε οφειλόμενη στο διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι της δίαιτας μεμονωμένα (43,3 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0023$  και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουρία και ινσουλίνη (40,1 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0034$ ,
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της οφειλόμενης στον διαβήτη θνησιμότητας: μετφορμίνη 7,5 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 12,7 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη,  $p=0,017$ ,
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη έναντι της δίαιτας μεμονωμένα 20,6 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,011$ ) και έναντι των συνδυασμένων ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουρία και ινσουλίνη 18,9 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,021$ ),
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μεμονωμένα 18 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,01$ ).

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η προσθήκη βιλνταγλιπτίνης σε ασθενείς με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη θεραπεία με μετφορμίνη ως μονοθεραπεία είχε ως αποτέλεσμα μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής επιπλέον στατιστικά σημαντική μέση μείωση των επιπέδων HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (διαφορές μεταξύ των ομάδων -0,7% σε -1,1% για βιλνταγλιπτίνη 50 mg και 100 mg, αντίστοιχα). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν μείωση HbA<sub>1c</sub>  $\geq 0,7\%$  από την έναρξη της μελέτης ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο και στις δύο ομάδες βιλνταγλιπτίνης και μετφορμίνης (46% και 60%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα μετφορμίνης και εικονικού φαρμάκου (20%).

Σε μια δοκιμή διάρκειας 24-εβδομάδων, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δύο φορές ημερησίως) συγκρίθηκε με την πιογλιταζόνη (30 mg εφάπαξ ημερησίως) σε ασθενείς που ρυθμίζονταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη (μέση ημερήσια δόση: 2020 mg). Οι μέσες μειώσεις από την αρχική HbA<sub>1c</sub> του 8,4%

ήταν -0,9% με τη βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στη μετφορμίνη και -1,0% με την πιογλιταζόνη προστιθέμενη στη μετφορμίνη. Μια μέση αύξηση βάρους +1,9 kg παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν πιογλιταζόνη προστιθέμενη στη μετφορμίνη σε σύγκριση με +0,3 kg σε αυτούς που ελάμβαναν βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στη μετφορμίνη.

Σε μια κλινική δοκιμή, διάρκειας 2 ετών, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δύο φορές ημερησίως) συγκρίθηκε με την γλιμεπιρίδη (έως και 6 mg/ημέρα – μέση δόση στα δύο έτη: 4,6 mg) σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη (μέση ημερήσια δόση: 1894 mg). Μετά από 1 έτος οι μέσες μειώσεις στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,4% με τη βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στη μετφορμίνη και -0,5% με την γλιμεπιρίδη προστιθέμενη στη μετφορμίνη, από μια μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> των 7,3%. Η αλλαγή στο σωματικό βάρος ήταν -0,2 kg με τη βιλνταγλιπτίνη έναντι του +1,6 kg με την γλιμεπιρίδη. Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης (1,7%) από αυτή στην ομάδα της γλιμεπιρίδης (16,2%). Στο τελικό σημείο της μελέτης (2 έτη), οι τιμές της HbA<sub>1c</sub> ήταν παρόμοιες με τις αρχικές τιμές και στις δύο ομάδες θεραπείας ενώ οι αλλαγές στο σωματικό βάρος και οι διαφορές στην υπογλυκαιμία παρέμειναν.

Σε μία δοκιμή διάρκειας 52-εβδομάδων, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δύο φορές την ημέρα) συγκρίθηκε με την γλικλαζίδη (μέση ημερήσια δόση: 229,5 mg) σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με τη μετφορμίνη (η αρχική δόση μετφορμίνης ήταν 1928 mg/ημέρα). Μετά από 1 έτος, οι μέσες μειώσεις στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,81% με βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στη μετφορμίνη (μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 8,4%) και -0,85% με γλικλαζίδη προστιθέμενη στη μετφορμίνη (μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 8,5%). Στατιστικά η μη κατωτερότητα επετεύχθη (95% ΔΕ -0,11 - 0,20). Η μεταβολή του σωματικού βάρους με τη βιλνταγλιπτίνη ήταν +0,1 kg σε σύγκριση με την πρόσληψη βάρους +1,4 kg με την γλικλαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερών δόσεων βιλνταγλιπτίνης και μετφορμίνης αξιολογήθηκε (σταδιακά τιτλοποιούμενη σε μια δόση των 50 mg/500 mg δύο φορές την ημέρα ή 50 mg/1000 mg δύο φορές την ημέρα) σε μία δοκιμή 24-εβδομάδων ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή. Η βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη 50 mg/1000 mg δύο φορές την ημέρα μείωσε την HbA<sub>1c</sub> κατά -1,82%, η βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη 50 mg/500 mg δύο φορές την ημέρα κατά -1,61%, η μετφορμίνη 1000 mg δύο φορές την ημέρα κατά -1,36% και η βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές την ημέρα κατά -1,09% από μια μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> των 8,6%. Η μείωση στην HbA<sub>1c</sub> που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αρχική τιμή  $\geq 10,0\%$  ήταν μεγαλύτερη.

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 24 εβδομάδων σε 318 ασθενείς για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βιλνταγλιπτίνης (50 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με μετφορμίνη ( $\geq 1500$  mg την ημέρα) και γλιμεπιρίδη ( $\geq 4$  mg την ημέρα). Η βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και γλιμεπιρίδη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μέση μείωση από τη μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> των 8,8% ήταν -0,76%.

Διεξήχθη μία πενταετής πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (VERIFY) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για την αξιολόγηση της επίδρασης μίας πρώιμης θεραπείας συνδυασμού με βιλνταγλιπτίνη και μετφορμίνη (N=998) έναντι πρότυπης αρχικής μονοθεραπείας με μετφορμίνη ακολουθούμενη από συνδυασμό με βιλνταγλιπτίνη (ομάδα διαδοχικής θεραπείας) (N=1.003) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Το σχήμα συνδυασμού βιλνταγλιπτίνης 50 mg δύο φορές ημερησίως μαζί με μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά και κλινικά σημαντική σχετική μείωση του κινδύνου για «χρόνο έως την επιβεβαίωση της αποτυχίας της αρχικής θεραπείας» (τιμή HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) έναντι μονοθεραπείας με μετφορμίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν είχαν λάβει θεραπεία κατά τη διάρκεια της 5ετούς μελέτης (HR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58], p<0,001). Η συχνότητα αποτυχίας της αρχικής θεραπείας (τιμή HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) ήταν 429 (43,6%) ασθενείς στην ομάδα θεραπείας συνδυασμού και 614 (62,1%) ασθενείς στην ομάδα διαδοχικής θεραπείας.

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 449 ασθενείς

διάρκειας 24 εβδομάδων για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βιλνταγλιπτίνης (50 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με μία σταθερή δόση βασικής ή προαναμεμειγμένης ινσουλίνης (μέση ημερήσια δόση 41 μονάδες), με ταυτόχρονη χρήση μετφορμίνης (N=276) ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση μετφορμίνης (N=173). Η βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με ινσουλίνη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στο συνολικό πληθυσμό, η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μέση μείωση από μια μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 8,8% ήταν -0,72%. Στις υποομάδες που έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μέση μείωση στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,63% και -0,84%, αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας στο συνολικό πληθυσμό ήταν 8,4% και 7,2% στις ομάδες της βιλνταγλιπτίνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βιλνταγλιπτίνη δεν παρουσίασαν αύξηση σωματικού βάρους (+0,2 kg) ενώ αυτές που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν μείωση σωματικού βάρους (-0,7 kg).

Σε μία άλλη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε ασθενείς με περισσότερο προχωρημένο διαβήτη τύπου 2 που δεν ελέγχονται επαρκώς με ινσουλίνη (μέση δόση βραχείας και παρατεταμένης δράσης ινσουλίνης 80 IU/day), η μέση μείωση στην HbA<sub>1c</sub> όταν η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δύο φορές την ημέρα) προστέθηκε στην ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (0,5% έναντι 0,2%). Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης απ' ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22,9% έναντι 29,6%).

#### Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Διεξήχθη μία μετα-ανάλυση σε ταυτοποιημένα ανεξάρτητα και προοπτικά καρδιαγγειακά περιστατικά από 37 κλινικές μελέτες μονοθεραπείας και θεραπείας συνδυασμού φάσης III και IV διάρκειας έως άνω των 2 χρόνων (μέση έκθεση 50 εβδομάδες για τη βιλνταγλιπτίνη και 49 εβδομάδες για τα φάρμακα σύγκρισης) η οποία έδειξε ότι η θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη δεν σχετιζόταν με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι των φαρμάκων σύγκρισης. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο των ταυτοποιημένων μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) συμπεριλαμβανομένου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου ήταν παρόμοιο για τη βιλνταγλιπτίνη έναντι του συνδυασμού δραστικών και εικονικών φαρμάκων σύγκρισης [αναλογία κινδύνου Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% ΔΕ 0,61-1,11)]. Ένα μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό συμβάν (MACE) συνέβη στους 83 από τους 9.599 (0,86%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη και στους 85 από τους 7.102 (1,20%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακο σύγκρισης. Η αξιολόγηση κάθε μεμονωμένου συστατικού μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάντος (MACE) δεν έδειξε κάποιο αυξημένο κίνδυνο (παρόμοιο M-H RR). Συμβάντα επιβεβαιωμένης καρδιακής ανεπάρκειας τα οποία ορίζονται ως καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία ή νέα εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας αναφέρθηκαν σε 41 (0,43%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη και σε 32 (0,45%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φάρμακο σύγκρισης με M-H RR 1,08 (95% ΔΕ 0,68-1,70).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη

##### Απορρόφηση

Η βιοϊσοδυναμία έχει αποδειχθεί για τον συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης σε τρεις περιεκτικότητες (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg και 50 mg/1000 mg), έναντι ελεύθερου συνδυασμού δισκίων βιλνταγλιπτίνης και υδροχλωρικής μετφορμίνης στις αντίστοιχες δόσεις.

Η τροφή δεν επηρεάζει το βαθμό και το ρυθμό απορρόφησης της βιλνταγλιπτίνης από τα δισκία βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης. Ο ρυθμός και ο βαθμός της απορρόφησης της μετφορμίνης από τα δισκία βιλνταγλιπτίνης/μετφορμίνης 50 mg/1000 mg ελαττώθηκαν όταν χορηγήθηκε με τροφή, όπως φαίνεται από τη μείωση στην  $C_{max}$  κατά 26%, στην AUC κατά 7% και στον καθυστερημένο  $T_{max}$  (2 έως 4 ώρες).

Οι ακόλουθες δηλώσεις αναφέρονται στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των επιμέρους δραστικών ουσιών του Vimetso.

### Βιλνταγλιπτίνη

#### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από του στόματος σε κατάσταση νηστείας, η βιλνταγλιπτίνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να παρατηρούνται σε 1,7 ώρες. Η τροφή καθυστερεί ελαφρώς τον χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα που επιτυγχάνεται σε 2,5 ώρες, αλλά δεν μεταβάλλει τη συνολική έκθεση (AUC). Η χορήγηση της βιλνταγλιπτίνης με τροφή οδήγησε σε μειωμένη  $C_{max}$  (19%) σε σύγκριση με τη δοσολογία σε κατάσταση νηστείας. Ωστόσο, το μέγεθος της μεταβολής δεν είναι κλινικά σημαντικό, με αποτέλεσμα να μπορεί να χορηγείται η βιλνταγλιπτίνη με ή χωρίς τροφή. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 85%.

#### Κατανομή

Η σύνδεση της βιλνταγλιπτίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (9,3%) και η βιλνταγλιπτίνη κατανέμεται εξίσου ανάμεσα στο πλάσμα και στα ερυθροκύτταρα. Ο μέσος όγκος κατανομής της βιλνταγλιπτίνης σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ( $V_{ss}$ ) είναι 71 λίτρα, υποδηλώνοντας εξωαγγειακή κατανομή.

#### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός είναι η κύρια οδός αποβολής της βιλνταγλιπτίνης στους ανθρώπους, αντιπροσωπεύοντας το 69% της δόσης. Ο κύριος μεταβολίτης (LAY 151) είναι φαρμακολογικά μη δραστικός και είναι το προϊόν υδρόλυσης της κυανομάδας, αντιπροσωπεύοντας το 57% της δόσης, ακολουθούμενο από το προϊόν υδρόλυσης αμιδίων (4% της δόσης). Η DPP-4 συμβάλλει μερικώς στην υδρόλυση της βιλνταγλιπτίνης βάσει μιας *in vivo* μελέτης πάνω σε αρουραίους με έλλειψη DPP-4. Η βιλνταγλιπτίνη δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα του CYP 450 σε κανένα ποσοτικά προσδιορίσιμο βαθμό και κατά συνέπεια η μεταβολική κάθαρση της βιλνταγλιπτίνης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από τη συγχορήγηση αναστολέων ή/και επαγωγέων του CYP 450. Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι η βιλνταγλιπτίνη δεν αναστέλλει/επάγει τα ένζυμα του CYP 450. Επομένως, η βιλνταγλιπτίνη δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τη μεταβολική κάθαρση συγχορηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ή CYP 3A4/5.

#### Αποβολή

Μετά από χορήγηση από του στόματος της [ $^{14}C$ ] βιλνταγλιπτίνης, περίπου το 85% της δόσης απεκκρίθηκε μέσω των ούρων και το 15% της δόσης μέσω των κοπράνων. Η νεφρική απέκκριση της αναλλοίωτης βιλνταγλιπτίνης αποτελούσε το 23% της δόσης μετά από χορήγηση από του στόματος. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, η ολική κάθαρση στο πλάσμα και η ολική νεφρική κάθαρση της βιλνταγλιπτίνης είναι 41 και 13 l/h αντίστοιχα. Η μέση ημιζωή για την αποβολή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 2 ώρες. Η ημιζωή για την αποβολή μετά από χορήγηση από του στόματος είναι περίπου 3 ώρες.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η  $C_{max}$  για τη βιλνταγλιπτίνη και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) αυξήθηκε σε σχεδόν ανάλογο προς τη δόση τρόπο στο εύρος της θεραπευτικής δόσης.

## Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

### Φύλο

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βιλνταγλιπτίνης μεταξύ ανδρών και γυναικών υγιών ατόμων εντός ευρέος φάσματος ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Η αναστολή της DPP-4 από τη βιλνταγλιπτίνη δεν επηρεάζεται από το φύλο.

### Ηλικία

Σε υγιή ηλικιωμένα άτομα ( $\geq 70$  ετών), η συνολική έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη (100 mg εφάπαξ ημερησίως) αυξήθηκε κατά 32%, με 18% αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα σε σύγκριση με νέα υγιή άτομα (18-40 ετών). Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές.

Η αναστολή της DPP-4 από τη βιλνταγλιπτίνη δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές μεταβολές (μέγιστο ~30%) στην έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A-C).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η συστηματική έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη ήταν αυξημένη ( $C_{max}$  8-66%, AUC 32-134%) και η ολική κάθαρση σώματος ήταν μειωμένη έναντι ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

### Εθνικότητα

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η φυλή δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βιλνταγλιπτίνης.

### Μετορμίνη

#### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορηγούμενης δόσης μετορμίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται μετά από 2,5 ώρες περίπου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου μετορμίνης 500 mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά τη χορήγηση μίας από του στόματος δόσης, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανιχνεύθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, η απορρόφηση της μετορμίνης είναι κορεσμένη και ατελής. Εικάζεται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετορμίνης δεν είναι γραμμική. Σε συνήθεις δόσεις και δοσολογικά σχήματα μετορμίνης, οι σταθερές συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και σε γενικές γραμμές είναι κατώτερες από 1  $\mu\text{g/ml}$ . Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) δεν ξεπέρασαν τα 4  $\mu\text{g/ml}$ , ακόμη και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή επιβραδύνει ελαφρώς και μειώνει το βαθμό απορρόφησης της μετορμίνης. Μετά από τη χορήγηση δόσης των 850 mg, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 40% χαμηλότερη, η AUC μειώθηκε κατά 25% και ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατάθηκε κατά 35 λεπτά. Η κλινική συσχέτιση αυτής της μείωσης είναι άγνωστη.

#### Κατανομή

Η σύνδεση σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_d$ ) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 λίτρα.

#### Βιομετασχηματισμός



Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Δεν έχουν προσδιορισθεί μεταβολίτες στους ανθρώπους.

### Αποβολή

Η μετφορμίνη αποβάλλεται μέσω νεφρικής απέκκρισης. Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μετφορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης. Μετά τη χορήγηση δόσης από του στόματος, η φαινομενική τελική ημιζωή για την αποβολή είναι κατά προσέγγιση 6,5 ώρες. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με εκείνη της κρεατινίνης και συνεπώς η ημιζωή αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες σε ζώα διάρκειας έως και 13 εβδομάδων έχουν διεξαχθεί με τις συνδυασμένες ουσίες του Vimetso. Δεν προσδιορίστηκε καμία νέα τοξικότητα σχετιζόμενη με τον συνδυασμό. Τα ακόλουθα δεδομένα αφορούν σε ευρήματα από μελέτες που έχουν διεξαχθεί με βιλνταγλιπτίνη ή μετφορμίνη μεμονωμένα.

#### Βιλνταγλιπτίνη

Παρατηρήθηκαν καθυστερήσεις της ενδοκαρδιακής αγωγής των ώσεων σε σκύλους με δόση χωρίς αποτέλεσμα των 15 mg/kg (7 φορές την έκθεση του ανθρώπου βάσει της  $C_{max}$ ).

Σε αρουραίους και ποντικούς παρατηρήθηκε συσσώρευση αφρωδών κυψελιδικών μακροφάγων στον πνεύμονα. Η δόση χωρίς αποτέλεσμα στους αρουραίους ήταν 25 mg/kg (5 φορές την έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC) και στους ποντικούς 750 mg/kg (142 φορές την έκθεση του ανθρώπου).

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό, κυρίως μαλακά κόπρανα, βλενώδη κόπρανα, διάρροια, και σε υψηλότερες δόσεις, παρουσία αίματος στα κόπρανα παρατηρήθηκαν σε σκύλους. Το επίπεδο της δόσης χωρίς αποτέλεσμα δεν τεκμηριώθηκε.

Η βιλνταγλιπτίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε συμβατικούς *in vitro* και *in vivo* ελέγχους γονοτοξικότητας.

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους δεν καταγράφηκαν ενδείξεις διαταραχών της γονιμότητας, της αναπαραγωγικής ικανότητας ή της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης εξαιτίας της βιλνταγλιπτίνης. Η εμβρυϊκή τοξικότητα αξιολογήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια. Αυξημένη επίπτωση κυματοειδών πλευρών παρατηρήθηκε σε αρουραίους σε σχέση με παραμέτρους μειωμένου σωματικού βάρους της μητέρας, με δόση χωρίς αποτέλεσμα των 75 mg/kg (10 φορές την έκθεση του ανθρώπου). Σε κουνέλια, μειωμένο βάρος του εμβρύου και σκελετικές μεταβολές ενδεικτικές καθυστερήσεων στην ανάπτυξη παρατηρήθηκαν μόνο επί παρουσίας σοβαρής τοξικότητας στη μητέρα, με δόση χωρίς αποτέλεσμα των 50 mg/kg (9 φορές την έκθεση του ανθρώπου). Μια μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά τη γέννηση διενεργήθηκε σε αρουραίους. Ευρήματα καταγράφηκαν μόνο σε σχέση με την τοξικότητα της μητέρας στα  $\geq 150$  mg/kg και περιελάμβαναν παροδική μείωση του σωματικού βάρους και μειωμένη κινητική δραστηριότητα στην F1 γενιά.

Μια διετής μελέτη καρκινογένεσης διενεργήθηκε σε αρουραίους σε δόσεις από του στόματος έως και 900 mg/kg (περίπου 200 φορές την έκθεση για τον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση). Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της επίπτωσης των όγκων που να αποδίδονται στη βιλνταγλιπτίνη. Άλλη μια διετής μελέτη καρκινογένεσης διενεργήθηκε σε ποντικούς σε δόσεις από του στόματος έως και 1000 mg/kg. Αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινωμάτων του μαστού και αιμαγγειοσαρκωμάτων παρατηρήθηκαν με δόση χωρίς αποτέλεσμα των 500 mg/kg (59 φορές την έκθεση του ανθρώπου) και 100 mg/kg (16 φορές την έκθεση του ανθρώπου) αντίστοιχα. Η αυξημένη επίπτωση αυτών των όγκων σε ποντικούς θεωρείται ότι δεν υποδεικνύει σημαντικό κίνδυνο για τους ανθρώπους βάσει της απουσίας γονοτοξικότητας της βιλνταγλιπτίνης και του κύριου μεταβολίτη της, της εμφάνισης των

όγκων σε ένα μόνο είδος και τις υψηλές αναλογίες συστηματικής έκθεσης στις οποίες παρατηρήθηκαν οι όγκοι.

Σε μια τοξικολογική μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus, καταγράφηκαν δερματικές βλάβες σε δόσεις  $\geq 5$  mg/kg/ημέρα. Αυτές εντοπίστηκαν σε όλες τις περιπτώσεις στα άκρα (χέρια, πόδια, αφτιά και ουρά). Στα 5 mg/kg/ημέρα (περίπου ισοδύναμη με την έκθεση AUC του ανθρώπου στη δόση των 100 mg), παρατηρήθηκαν μόνο φλύκταινες. Ήταν αναστρέψιμες παρά τη συνεχή θεραπεία και δεν σχετίστηκαν με ιστοπαθολογικές διαταραχές. Νιφάδοποίηση του δέρματος, ξεφλούδισμα του δέρματος, εφελκίδες και έλκη στην ουρά με αντίστοιχες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις  $\geq 20$  mg/kg/ημέρα (περίπου 3 φορές την έκθεση AUC για τον άνθρωπο στη δόση των 100 mg). Νεκρωτικές βλάβες στην ουρά παρατηρήθηκαν στα  $\geq 80$  mg/kg/ημέρα. Οι δερματικές βλάβες δεν ήταν αναστρέψιμες σε πιθήκους που έλαβαν θεραπεία 160 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια περιόδου ανάρρωσης 4 εβδομάδων.

### Μετοφομίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη μετοφομίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Μαννιτόλη (E421)

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο (E470a)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

#### Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Τάλκης (E553b)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

Οξείδιο σιδήρου, κίτρινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (OPA/Alu/PVC//Alu): συσκευασίες που περιέχουν 10, 30, 60, 120 και 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 120 (2 συσκευασίες των 60) και 180 (3

συσκευασίες των 60) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

50 mg/850 mg: 107287/16-11-2021

50 mg/1000 mg:107288/16-11-2021

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

30 Αυγούστου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>).