

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zociven 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg βιλνταγλιπτίνης και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης (που αντιστοιχεί σε 660 mg μετφορμίνης).

Κάθε δισκίο περιέχει 93,5mg λακτόζη.

Zociven 50 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg βιλνταγλιπτίνης και 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης (που αντιστοιχεί σε 780 mg μετφορμίνης).

Κάθε δισκίο περιέχει 110mg λακτόζη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Zociven 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, εγκοπή στη μία πλευρά και εντυπωμένα τα αρχικά «VA» στην άλλη.

Μήκος δισκίου: 19.4 ± 0.5 mm

Η εγκοπή δεν χρησιμεύει για τη θραύση του δισκίου.

Zociven 50 mg/1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρο κίτρινο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα, εγκοπή και στις δύο πλευρές και εντυπωμένα τα αρχικά «V» στη μία πλευρά και «B» στην άλλη.

Μήκος δισκίου: 21.1 ± 0.5 mm

Η εγκοπή δεν χρησιμεύει για τη θραύση του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zociven ενδείκνυται για τη θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

- Το Zociven ενδείκνυται για τη θεραπεία των ενηλίκων ασθενών οι οποίοι αδυνατούν να επιτύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη μέγιστη ανεκτή από του στόματος δόση μετφορμίνης μεμονωμένα ή οι οποίοι λαμβάνουν ήδη συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης και μετφορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.
- Το Zociven ενδείκνυται σε συνδυασμό με μια σουλφονουρία (δηλαδή θεραπεία με τριπλό συνδυασμό) ως προσθήκη στη διαίτα και την άσκηση σε ενήλικες ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και μία σουλφονουρία.
- Το Zociven ενδείκνυται σε θεραπεία τριπλού συνδυασμού με ινσουλίνη ως προσθήκη στη διαίτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες ασθενείς όταν η

ινσουλίνη σε σταθερή δόση και η μετφορμίνη μόνη δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Η δόση της αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας με Zocíven 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 Zocíven 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 μετφορμίνης ως μονοθεραπεία:

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

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

Το Zocíven θα πρέπει να ξεκινά με τη δόση της βιλνταγλιπτίνης και της μετφορμίνης που ήδη χορηγούνται.

- Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλό συνδυασμό μετφορμίνης και με μία σουλφονουρία:

Οι δόσεις του Zocíven θα πρέπει να παρέχουν βιλνταγλιπτίνη ως 50 mg δύο φορές την ημέρα (συνολική ημερήσια δόση 100 mg) και μια δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται. Όταν το Zocíven χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουρία, η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σουλφονουρίας 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 μετφορμίνης:

Οι δόσεις του Zocíven θα πρέπει να παρέχουν βιλνταγλιπτίνη χορηγούμενη ως 50 mg δύο φορές την ημέρα (συνολική ημερήσια δόση 100 mg) και μια δόση μετφορμίνης παρόμοια με τη δόση που ήδη λαμβάνεται.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Καθώς η μετφορμίνη απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν τάση για έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν Zocíven 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 μετφορμίνη 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 μετφορμίνης πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4) πρέπει να ανασκοπούνται πριν εξεταστεί η έναρξη της μετφορμίνης σε ασθενείς με $GFR < 60 \text{ ml/min}$.

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

GFR ml/min	Μετφορμίνη	Βιλνταγλιπτίνη
60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 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 2.000 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 1.000 mg. Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	
<30	Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.	

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η λήψη του Zociven με ή αμέσως μετά από γεύμα ενδεχομένως περιορίζει τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη μετφορμίνη (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-κόμα
- 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 Zociven δεν είναι υποκατάστατο ινσουλίνης για ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.

Λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

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

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.

Διαχείριση 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).

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 Zociven (βλ. παράγραφους 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 τιμές των ηπατικών δοκιμασιών επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Zociven 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 Zociven 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 υποχωρήσει/ουν. 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 Zociven. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ίκτερο ή άλλα σημεία που υποδεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να διακόπτουν το Zociven.

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

Δερματικές διαταραχές

Δερματικές βλάβες, που περιλαμβάνουν φλύκταινες και εξελκώσεις, έχουν αναφερθεί με 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 ασθενή, συνιστάται η παρακολούθηση για δερματικές διαταραχές, όπως οι φλύκταινες ή οι εξελκώσεις.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση της βιλνταγλιπτίνης έχει σχετιστεί με 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 σουλφονουριές προκαλούν υπογλυκαιμία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μια σουλφονουριόλη μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση μιας χαμηλότερης δόσης σουλφονουριόλης για να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Χειρουργική επέμβαση

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία 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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης για το Zociven. Οι ακόλουθες αναφορές αντανακλούν τις διαθέσιμες πληροφορίες για κάθε μία από τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά.

Βιλνταγλιπτίνη

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων της βιλνταγλιπτίνης με συγχωρηγούμενα 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 γλυκοπρωτεΐνης-P) 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 βαλσαρτάνη και τη σιμβαστατίνη. Σε αυτές τις μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μετά τη συγχορήγηση βιλνταγλιπτίνης. Εν τούτοις αυτό δεν έχει τεκμηριωθεί στον πληθυσμό στόχο.

Συνδυασμός με αναστολείς ΜΕΑ (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης)

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 συμπαθητικομιμητικά.

Μετφορμίνη

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Οινοπνευματώδη

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού 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).

Κατιονικές δραστικές ουσίες

Οι κατιονικές δραστικές ουσίες που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (π.χ. σιμετιδίνη) μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη μετορμίνη, καθώς ανταγωνίζονται για κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς και έτσι να καθυστερήσουν την κάθαρση της μετορμίνης, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, χορηγούμενη σε δόση 400 mg δύο φορές ημερησίως, αύξησε την συστηματική έκθεση στη μετορμίνη (AUC) κατά 50%. Συνεπώς, θα πρέπει να εξετάζονται η στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου, η αναπροσαρμογή της δόσης εντός των ορίων συνιστώμενης δοσολογίας και η αλλαγή της διαβητικής αγωγής κατά τη συγχορήγηση κατιονικών φαρμακευτικών προϊόντων που απεκκρίνονται μέσω των νεφρικών σωληναρίων (βλ. παράγραφο 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 επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων MEA, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με μετορμίνη, 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 Zociven μπορεί να αναπροσαρμόζεται στη διάρκεια της συγχορηγούμενης αγωγής και κατά τη διακοπή αυτής.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Εάν είναι αναγκαίο, η δοσολογία του αντι-υπεργλυκαιμικού φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να αναπροσαρμόζεται στη διάρκεια της συγχορηγούμενης αγωγής και κατά τη διακοπή αυτής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Zociven σε έγκυο γυναίκα. Οι μελέτες για τη βιλνταγλιπτίνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις. Για τη μετορμίνη, οι μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. Οι μελέτες σε ζώα με βιλνταγλιπτίνη και μετορμίνη δεν έχουν δείξει τερατογόνο δράση αλλά εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Zociven δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση του Zociven 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

Δεν έχουν διεξαχθεί θεραπευτικές κλινικές δοκιμές με το Zociven. Ωστόσο, η βιοϊσοδυναμία του Zociven με τη συγχορηγούμενη βιλνταγλιπτίνη και μετορμίνη έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2). Τα στοιχεία που παρουσιάζονται εδώ αναφέρονται στη συγχορήγηση βιλνταγλιπτίνης και μετορμίνης, με προσθήκη βιλνταγλιπτίνης σε μετορμίνη. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες προσθήκης μετορμίνης σε βιλνταγλιπτίνη.

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ελαφρές 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.

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 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.

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.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε 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 οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον Πίνακα 5 βασίζονται σε στοιχεία διαθέσιμα στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη μετορμίνη στην Ε.Ε. 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 100 mg ημερησίως ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετορμίνη σε σύγκριση με συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και μετορμίνης σε διπλά τυφλές μελέτες (N=208)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Υπογλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Τρόμος
Συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Κόπωση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Ναυτία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης 100 mg ημερησίως και μετορμίνης, δεν αναφέρθηκε καμία απόσυρση ασθενούς εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης 100 mg ημερησίως συν μετορμίνη ή στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν μετορμίνη.

Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν συχνή σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετορμίνη (1%) και όχι συχνή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο + μετορμίνη (0,4%). Κανένα σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας δεν αναφέρθηκε στα σκέλη βιλνταγλιπτίνης.

Σε κλινικές δοκιμές, το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε από τα αρχικά επίπεδα όταν προστέθηκε βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως στη μετορμίνη (+0,2 kg και -1.0 kg για τη βιλνταγλιπτίνη και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα).

Κλινικές δοκιμές με διάρκεια έως και πάνω από 2 έτη δεν έδειξαν ανάγκη για επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας ή απρόβλεπτους κινδύνους όταν προστέθηκε η βιλνταγλιπτίνη στη μετορμίνη.

Συνδυασμός με μια σουλφονουλουρία

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία (N=157)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Υπογλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη, τρόμος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Υπερδρωσία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Εξασθένηση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Δεν αναφέρθηκαν περιστατικά απόσυρσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη + μετφορμίνη + γκλιμεπιρίδη έναντι 0,6% στην ομάδα που λάμβανε θεραπεία με εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη + γκλιμεπιρίδη.

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν κοινή και στις δύο ομάδες θεραπείας (5,1% για την ομάδα που λάμβανε βιλνταγλιπτίνη + μετφορμίνη + γκλιμεπιρίδη έναντι 1,9% για την ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη + γκλιμεπιρίδη). Ένα σοβαρό περιστατικό υπογλυκαιμίας αναφέρθηκε στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης.

Στο τέλος της μελέτης, η επίπτωση στο μέσο σωματικό βάρος ήταν ουδέτερη (+0,6 kg στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης και -0,1 kg στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 100 mg την ημέρα σε συνδυασμό με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη) σε διπλά τυφλές μελέτες (N=371)

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Μειωμένη γλυκόζη αίματος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία, ρίγη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Ναυτία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Όχι συχνές	Διάρροια, μετεωρισμός

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε βιλνταγλιπτίνη 50 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ινσουλίνη με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης η συνολική επίπτωση αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με βιλνταγλιπτίνη και δεν υπήρξαν αποσύρσεις στη ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας (14,0% στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης έναντι 16,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Δύο ασθενείς ανέφεραν σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης και 6 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στο τέλος της μελέτης, η επίπτωση στο μέσο σωματικό βάρος ήταν ουδέτερη (+0,6 kg μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης και καμία αλλαγή στο βάρος στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

Συμπληρωματικές πληροφορίες για τις επιμέρους δραστικές ουσίες του σταθερού συνδυασμού

Βιλνταγλιπτίνη

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως ως μονοθεραπεία σε διπλές τυφλές μελέτες (N=1.855)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ σπάνιες	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Πολύ σπάνιες	Ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Όχι συχνές	Υπογλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Περιφερικό οίδημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Όχι συχνές	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	Αρθραλγία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η συνολική επίπτωση των περιπτώσεων απόσυρσης ασθενών από ελεγχόμενες δοκιμές με σχήμα μονοθεραπείας εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη σε δόσεις 100 mg ημερησίως (0,3%) απ' ό,τι για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (0,6%) ή φάρμακα σύγκρισης (0,5%).

Σε ελεγχόμενες μελέτες σύγκρισης με σχήμα μονοθεραπείας, η υπογλυκαιμία ήταν όχι συχνή, αναφέρθηκε στο 0,4% (7 από τους 1.855) των ασθενών που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως έναντι ποσοστού 0,2% (2 από τους 1.082) των ασθενών στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με δραστικό φάρμακο σύγκρισης ή εικονικό φάρμακο, χωρίς κανένα σοβαρό επεισόδιο.

Σε κλινικές δοκιμές, το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε από τα αρχικά επίπεδα όταν βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. (-0,3 kg και -1,3 kg για τη βιλνταγλιπτίνη και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα).

Κλινικές δοκιμές με διάρκεια έως 2 έτη δεν έδειξαν ανάγκη για επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας ή απόβλεπτους κινδύνους με τη βιλνταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία.

Μετοφορμίνη

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες για τη μετοφορμίνη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Μείωση της απορρόφησης βιταμίνης B ₁₂ και γαλακτική οξέωση*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Μεταλλική γεύση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια όρεξης
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογικές τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ή ηπατίτιδα**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα, κνησμός και κνίδωση

*Μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B₁₂ με ελάττωση των επιπέδων ορού έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς υπό μακροχρόνια αγωγή με μετοφορμίνη. Η εξέταση της αιτιολογίας αυτής συνιστάται εάν ο ασθενής πάσχει από μεγαλοβλαστική αναιμία.

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

Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώνονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις αποκαθίστανται αυτόματα. Για την αποτροπή τους συνιστάται να λαμβάνεται η μετοφορμίνη 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.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Πίνακας 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Μη γνωστές	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές	Ηπατίτιδα (αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος) Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μη γνωστές	Μυαλγία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μη γνωστές	Κνίδωση Πομφολιγώδεις και αποφολιδωτικές βλάβες δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς

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 μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός 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 στοιχεία για υπερδοσολογία του Zocíven.

Βιλνταγλιπτίνη

Τα στοιχεία για την υπερδοσολογία με βιλνταγλιπτίνη είναι περιορισμένα.

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 ελαφριάς και παροδικής παραισθησίας, πυρετού, οιδήματος καθώς και παροδικής αύξησης των επιπέδων λιπάσης. Στα 600 mg, ένας συμμετέχων παρουσίασε οίδημα στα κάτω και στα άνω άκρα και αυξήσεις των επιπέδων της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK), της AST, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της μυοσφαιρίνης. Τρεις άλλοι συμμετέχοντες εμφάνισαν οίδημα στα κάτω άκρα, με παραισθησία σε δύο περιπτώσεις. Όλα τα συμπτώματα και όλες οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές υποχώρησαν χωρίς θεραπεία μετά τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης.

Μετορμίνη

Η υπερδοσολογία μετορμίνης (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 μετορμίνης 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 Zocíven συνδυάζει δύο αντι-υπεργλυκαιμικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: τη βιλνταγλιπτίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των ενισχυτικών της λειτουργίας των νησιδίων και την υδροχλωρική μετορμίνη, ένα μέλος της κατηγορίας των διγουανιδών.

Η βιλνταγλιπτίνη, μέλος της ομάδας των ενισχυτικών της λειτουργίας των νησιδίων, είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4). Η μετορμίνη 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 (πεπτίδιο-1 ομοιάζον στη γλυκαγόνη) και GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο).

Η χορήγηση 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 αγωγή 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 με συχνά γευματικά τεστ ανοχής. 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 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 μια διγουανίδη με αντι-υπεργλυκαιμική δράση, 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 σωματικού 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 συνθέτασης του γλυκογόνου και αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς συγκεκριμένων τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT-1 και GLUT-4).

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση και 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 μετορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μεμονωμένα έδειξε:

- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε οφειλόμενη στο διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετορμίνης (29,8 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0023$ και έναντι των ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουρία ή ινσουλίνη (40,1 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη), $p=0,0034$;
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της οφειλόμενης στον διαβήτη θνησιμότητας: μετορμίνη 7,5 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, $p=0,017$;
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετορμίνη 13,5 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη έναντι της δίαιτας μεμονωμένα 20,6 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ($p=0,011$) και έναντι των ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουρία ή ινσουλίνη 18,9 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ($p=0,021$);
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετορμίνη 11 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 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 λήψη μονοθεραπείας μετορμίνης είχε ως αποτέλεσμα μετά από 6 μήνες αγωγής επιπλέον στατιστικά σημαντική μέση μείωση των επιπέδων HbA_{1c} 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_{1c} $\geq 0,7\%$ από την έναρξη της μελέτης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο και στις δύο ομάδες βιλνταγλιπτίνης και μετορμίνης (46% και 60%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα μετορμίνης και εικονικού φαρμάκου (20%).

Σε μια δοκιμή διάρκειας 24-εβδομάδων, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη πιογλιταζόνη (30 mg άπαξ ημερησίως) σε ασθενείς που ρυθμίζονταν ανεπαρκώς με μετορμίνη (μέση ημερήσια δόση: 2020 mg). Οι μέσες μειώσεις από την αρχική HbA_{1c} του 8,4% ήταν -0,9% με τη βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στην μετορμίνη και -1,0% με τη πιογλιταζόνη προστιθέμενη στην μετορμίνη. Μια μέση αύξηση βάρους +1,9 kg παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν πιογλιταζόνη προστιθέμενη στη μετορμίνη σε σύγκριση με +0,3 kg σε αυτούς που ελάμβαναν βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στην μετορμίνη.

Σε μια κλινική δοκιμή, διάρκειας 2 ετών, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη (μέχρι 6 mg ημερησίως – μέση δόση στα δύο έτη: 4,6 mg) σε ασθενείς που ελάμβαναν μετορμίνη (μέση ημερήσια δόση: 1894 mg). Μετά από 1 έτος οι μέσες μειώσεις στην HbA_{1c} ήταν -0,4% με τη βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στην μετορμίνη και -0,5% με τη γλιμεπιρίδη προστιθέμενη στην μετορμίνη από μια μέση αρχική τιμή HbA_{1c} 7,3%. Η αλλαγή στο σωματικό βάρος ήταν -0,2 kg με τη βιλνταγλιπτίνη έναντι του +1,6 kg με τη 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_{1c} 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 κλινική δοκιμή διάρκειας 52-εβδομάδων η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δύο φορές την ημέρα) συγκρίθηκε με τη γλυκλαζίδη (μέση ημερήσια δόση: 229,5 mg) σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετορμίνη (η αρχική δόση μετορμίνης ήταν 1928 mg/ημέρα). Μετά από 1 έτος οι μέσες μειώσεις στην HbA_{1c} ήταν -0,81% με βιλνταγλιπτίνη προστιθέμενη στη μετορμίνη (μέση αρχική τιμή HbA_{1c} 8,4%) και -0,85% με γλυκλαζίδη προστιθέμενη στη μετορμίνη (μέση αρχική τιμή HbA_{1c} 8,5%). Στατιστικά η μη κατωτερότητα επετεύχθη (95% CL -0,11 - 0,20). Η μεταβολή του σωματικού βάρους με τη βιλνταγλιπτίνη ήταν +0,1 kg σε σύγκριση με πρόσληψη +1,4 kg με τη γλυκλαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερών δόσεων βιλνταγλιπτίνης και μετφορμίνης αξιολογήθηκε (σταδιακά τιτλοποιούμενη σε μια δόση 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_{1c} 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_{1c} 8,6%. Η μείωση στην HbA_{1c} που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αρχική τιμή $\geq 10,0\%$ ήταν μεγαλύτερη.

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική 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 (≥ 1500 mg την ημέρα) και γκλιμεπιρίδη (≥ 4 mg την ημέρα). Η βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και γκλιμεπιρίδη μείωσε σημαντικά την HbA_{1c} σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μείωση από τη μέση αρχική τιμή HbA_{1c} που ήταν 8,8% ήταν -0,76%.

Διεξήχθη μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική 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_{1c} σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στο συνολικό πληθυσμό η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μέση μείωση από μια μέση αρχική τιμή HbA_{1c} 8,8% ήταν -0,72%. Στις υποομάδες που έλαβαν ινσουλίνη με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μετφορμίνης η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μέση μείωση στην HbA_{1c} ήταν -0,63% και -0,84%, αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης 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 in HbA_{1c} όταν προστίθετο βιλνταγλιπτίνη (50 mg δύο φορές την ημέρα) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη από ό, τι με το εικονικό φάρμακο και ινσουλίνη (0,5% έναντι 0,2%). Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της βιλνταγλιπτίνης από ότι 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 συμβαμάτων (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 σύμβαμα (MACE) συνέβη στους 83 από τους 9.599 (0,86%) ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη και στους 85 από τους 7.102 (1,20%) ασθενείς που έλαβαν φάρμακο σύγκρισης. Η αξιολόγηση κάθε μεμονωμένου μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάματος (MACE) δεν έδειξε κάποιο αυξημένο κίνδυνο (παρόμοιο M-H RR). Συμβάματα 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 βιλνταγλιπτίνη και σε 32 (0,45%) ασθενείς που έλαβαν 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 την βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη 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 την βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη. Ο ρυθμός και ο βαθμός της απορρόφησης της μετφορμίνης από την βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη 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 της βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη.

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 χορήγηση 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 στο πλάσμα και τα 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 απέκκρισης της βιλνταγλιπτίνη 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 ένζυμα του CYP 450 σε 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 CYP 450. Επομένως, η βιλνταγλιπτίνη δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τη μεταβολική κάθαρση συγχωρηγούμενων 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 [¹⁴C] βιλνταγλιπτίνης, περίπου το 85% της δόσης απομακρύνθηκε 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 απομάκρυνση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 2 ώρες. Η ημιζωή για την απομάκρυνση μετά από χορήγηση από του στόματος είναι περίπου 3 ώρες.

Γραμμικότητα / μη γραμμικότητα

Η C_{max} για τη βιλνταγλιπτίνη και η περιοχή κάτω από τον καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) αυξήθηκε σε σχεδόν ανάλογο προς τη δόση τρόπο στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων.

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 (≥ 70 ετών), η συνολική έκθεση στη βιλνταγλιπτίνη (100 mg άπαξ 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 από τον οργανισμό 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 από του στόματος, το μη απορροφηθέν κλάσμα που απομακρύνθηκε 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 μg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα (C_{max}) δεν ξεπέρασαν τα 4 μg/ml, ακόμη και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή επιβραδύνει ελαφρώς και μειώνει το βαθμό απορρόφησης της μετορμίνης. Μετά από χορήγηση δόσης 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 μετφορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) κυμαίνεται από 63 έως 276 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μετφορμίνη απομακρύνεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά τη χορήγηση από του στόματος, η φαινομενική τελική ημιζωή για την απομάκρυνση 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 απομάκρυνσης παρατείνεται, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα διάρκειας έως και 13 εβδομάδες έχουν διεξαχθεί με τις συνδυασμένες δραστικές ουσίες του Zociven. 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 ανάπτυξης του εμβρύου σε αρουραίους δεν καταγράφηκαν ενδείξεις διαταραχών της γονιμότητας, της αναπαραγωγικής ικανότητας ή της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης εξαιτίας της βιλνταγλιπτίνης. Η τοξικότητα στο έμβρυο 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 τοξικότητα της μητέρας στα ≥ 150 mg/kg και περιλάμβαναν παροδική μείωση του σωματικού βάρους και μειωμένη κινητικότητα δραστηριότητα στην F1 γενιά.

Μια διετής μελέτη καρκινογένεσης διενεργήθηκε σε αρουραίους σε δόσεις από του στόματος έως 900 mg/kg (περίπου 200 φορές την έκθεση για τον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση). Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις της επίπτωσης των όγκων εξαιτίας της λήψης βιλνταγλιπτίνης. Άλλη μια διετής μελέτη καρκινογένεσης διενεργήθηκε σε ποντικούς σε δόσεις από του στόματος έως 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 τον άνθρωπο 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 ≥ 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 μη φυσιολογικά ιστοπαθολογικά ευρήματα.

Αποφολίδωση, ξεφλούδισμα του δέρματος, εφελκίδες και βλάβες στην ουρά με αντίστοιχες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥ 20 mg/kg/ημέρα (περίπου 3 φορές την έκθεση AUC για τον άνθρωπο στη δόση των 100 mg). Νεκρωτικές βλάβες στην ουρά παρατηρήθηκαν στα ≥ 80 mg/kg/ημέρα. Οι δερματικές βλάβες δεν ήταν αναστρέψιμες σε πιθήκους που έλαβαν 160 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια περιόδου ανάρρωσης 4 εβδομάδων.

Μετορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη μετορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο 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 του δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Λακτόζη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική 102
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Στεατυλοφομαρικό νάτριο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη 2910
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
Τάλκης
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Zociven διατίθεται σε συσκευασίες ALU/ OPA-ALU-PVC blisters που περιέχουν 10, 30, 60, 120, 180 ή 360 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 120 (2x60), 180 (3x60) ή 360 (6x60) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες και περιεκτικότητες δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BROS ΕΠΕ

Γαλήνης 15 & Αυγής

14564, Νέα Κηφισιά, Αττική,

Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>