

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Irinzan 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Irinzan 50 mg/1 000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Irinzan 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 ισοδυναμούν με 660 mg μετφορμίνης).

Irinzan 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg βιλνταγλιπτίνης και 1.000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης (που ισοδυναμούν με 780 mg μετφορμίνης).

### Έκδοχο με γνωστή δράση:

Irinzan 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει κατά μέγιστο 1,69 mg μαλτοδεξτρίνης (γλυκόζη).

Irinzan 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει κατά μέγιστο 1,98 mg μαλτοδεξτρίνης (γλυκόζη).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Irinzan 50 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Κίτρινο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα και εντυπωμένο τον αριθμό «50» στη μία πλευρά και τον αριθμό «850» στην άλλη, με διαστάσεις: μήκος:  $21,6 \pm 0,2$  mm, πλάτος:  $8,6 \pm 0,2$  mm.

Irinzan 50 mg/1.000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Σκούρο κίτρινο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα και εντυπωμένο τον αριθμό «50» στη μία πλευρά και «1000» στην άλλη, με διαστάσεις: μήκος:  $22,0 \pm 0,2$  mm, πλάτος:  $9,0 \pm 0,2$  mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Irinzan 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 Iprinzan 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 τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 100 mg βιλνταγλιπτίνης. Το Iprinzan μπορεί να ξεκινά είτε με τη λήψη της περιεκτικότητας 50 mg/850 mg είτε της περιεκτικότητας 50 mg/1.000 mg δύο φορές την ημέρα, ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο 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 Iprinzan 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 Iprinzan θα πρέπει να ξεκινά με τη δόση της βιλνταγλιπτίνης και της μετφορμίνης που ήδη λαμβάνεται.
- Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλό συνδυασμό μετφορμίνης με μια σουλφονουλουρία:  
Οι δόσεις του Iprinzan 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 Iprinzan χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία, η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σουλφονουλουρίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τη μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας.
- Για ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με θεραπεία διπλού συνδυασμού με ινσουλίνη και τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης:  
Η δόση του Iprinzan θα πρέπει να παρέχει 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 θειαζολιδινεδιόνη δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ( $\geq$  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 Iprinzan θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε ελέγχους της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (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 το ενδεχόμενο έναρξης της μετφορμίνης σε ασθενείς με GFR < 60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα βιλνταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για το 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 Iripzan δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων αυτών με επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε τιμή > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Iripzan δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βιλνταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η λήψη του Iripzan με ή αμέσως μετά από γεύμα ενδεχομένως περιορίζει τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη μετφορμίνη (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία 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
  - ενδοαγγειακή 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 αλκοόλ, αλκοολισμός
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

Το Iprinzan 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 και/ή οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, 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. παράγραφους 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 > 3 × ULN, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με Iprinzan (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 τιμές των ηπατικών δοκιμασιών επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη

διακοπή της θεραπείας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με Irinzan θα πρέπει να διενεργούνται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ώστε να είναι γνωστές οι τιμές των αρχικών επιπέδων του ασθενή. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Irinzan 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  $3 \times \text{ULN}$  ή μεγαλύτερη επιμένει, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με Irinzan. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ίκτερο ή άλλα σημεία που υποδεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να διακόπτουν το Irinzan.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με Irinzan και την ομαλοποίηση των αποτελεσμάτων ηπατικών δοκιμασιών, δεν θα πρέπει να αρχίζει ξανά η θεραπεία με Irinzan.

#### 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 ήταν 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 σουλφονουλουρίες προκαλούν υπογλυκαιμία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Για τον λόγο αυτό, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση μιας χαμηλότερης δόσης σουλφονουλουρίας 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 την επανέναρξη της σίτισης από του στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

#### Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φάρμακο περιέχει μαλτοδεξτρίνη (μια πηγή γλυκόζης). Οι ασθενείς με σπάνια κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης για την βιλνταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη. 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 ούτε επάγει τα ένζυμα CYP450, 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 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 φαρμάκων σε υγιή άτομα με την αμλοδιπίνη, τη ραμπριλίη, τη βαλσαρτάνη και τη σιμβαστατίνη. Σε αυτές τις μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μετά τη συγχορήγηση με βιλνταγλιπτίνη. Εντούτοις 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 από του στόματος αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, η υπογλυκαιμική δράση της βιλνταγλιπτίνης μπορεί να μειωθεί από συγκεκριμένες δραστικές ουσίες, στις οποίες περιλαμβάνονται οι θειαζίδες, τα κορτικοστεροειδή, τα θυρεοειδικά σκευάσματα και τα συμπαθητικομημητικά.

#### 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).

##### 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 ΜΕΑ, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης 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 Iprizan μπορεί να αναπροσαρμόζεται στη διάρκεια της συγχορηγούμενης αγωγής και κατά τη διακοπή αυτής.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ) 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.

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, βανδετανίμπη, ντολουεγκραβίρη και σιμετιδίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στη μετφορμίνη.

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

##### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βιλνταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης σε εγκύους. 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 με βιλνταγλιπτίνη και μετφορμίνη 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 Irinzipan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της μετφορμίνης 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 οφειλόμενης στη μετφορμίνη υπογλυκαιμίας του νεογνού, αλλά και της έλλειψης δεδομένων με τη βιλνταγλιπτίνη για τον άνθρωπο, το Irinzipan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση της βιλνταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης 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 τη βιλνταγλιπτίνη/υδροχλωρική μετφορμίνη. Ωστόσο, η βιοϊσοδυναμία της βιλνταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης με τη συγχορηγούμενη βιλνταγλιπτίνη και μετφορμίνη έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2). Τα στοιχεία που παρουσιάζονται εδώ αναφέρονται στη συγχορήγηση βιλνταγλιπτίνης και μετφορμίνης, με προσθήκη της βιλνταγλιπτίνης στη μετφορμίνη. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες προσθήκης της μετφορμίνης στη βιλνταγλιπτίνη.

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

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.

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  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (ταξινομημένες ως παρούσες σε 2 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 αγγειοιδήματος με βιλνταγλιπτίνη σε παρόμοιο ποσοστό με τους μάρτυρες. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων αναφέρθηκαν όταν η βιλνταγλιπτίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αναστολέα ΜΕΑ. 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 διπλά 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 μετφορμίνη 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 μετφορμίνη σε σύγκριση με συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και μετφορμίνης σε διπλά τυφλές μελέτες (N=208)**

##### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Συχνές Υπογλυκαιμία

##### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συχνές Τρόμος, κεφαλαλγία, ζάλη

Όχι συχνές Κόπωση

##### **Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Συχνές Ναυτία

#### *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*

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

Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν συχνή σε ασθενείς που έλαβαν βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη (1 %) και όχι συχνή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη (0,4 %).

Κανένα σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας δεν αναφέρθηκε στα σκέλη της βιλνταγλιπτίνης.

Σε κλινικές δοκιμές, το σωματικό βάρος δεν μεταβλήθηκε από τα αρχικά επίπεδα όταν προστέθηκε βιλνταγλιπτίνη 100 mg ημερησίως στη μετφορμίνη (+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 επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας ή απρόβλεπτους κινδύνους όταν προστέθηκε η βιλνταγλιπτίνη στη μετφορμίνη.

#### Συνδυασμός με μια σουλφονουλουρία

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

##### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Συχνές Υπογλυκαιμία

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ζάλη, τρόμος
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές	Υπεριδρωσία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές	Εξασθένιση

*Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*

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

Η συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας ήταν κοινή και στις δύο ομάδες θεραπείας (5,1 % για την ομάδα που ελάμβανε βιλνταγλιπτίνη + μετφορμίνη + γκλιμεπιρίδη έναντι 1,9 % για την ομάδα που ελάμβανε 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)

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Μειωμένη γλυκόζη αίματος
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Κεφαλαλγία, ρίγη
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
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 διπλά τυφλές μελέτες (N=1.855)

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ σπάνιες	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Όχι συχνές	Υπογλυκαιμία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Ζάλη
Όχι συχνές	Κεφαλαλγία
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	Περιφερικό οίδημα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Όχι συχνές	Δυσκοιλιότητα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
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 να αναφερθεί κανένα σοβαρό ή βαριάς μορφής 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 και 2 έτη δεν έδειξαν επιπρόσθετα στοιχεία ασφάλειας ή απρόβλεπτους κινδύνους με τη βιλνταγλιπτίνη ως μονοθεραπεία.

*Μετφορμίνη***Πίνακας 5      Ανεπιθύμητες ενέργειες για τη μετφορμίνη**

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ σπάνιες	Μείωση της απορρόφησης βιταμίνης B <sub>12</sub> και γαλακτική οξέωση*
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές	Μεταλλική γεύση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια όρεξης
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Πολύ σπάνιες	Μη φυσιολογικές τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ή ηπατίτιδα**
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ σπάνιες	Δερματικές αντιδράσεις, όπως ερύθημα, κνησμός και κνίδωση
* Μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B <sub>12</sub> με ελάττωση των επιπέδων ορού έχει παρατηρηθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς υπό μακροχρόνια αγωγή με μετφορμίνη. 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 μετφορμίνης.	

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 2 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**

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

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 του εθνικού συστήματος αναφοράς: 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 της βιλνταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης.

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, οίδηματος 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.

ΜετφορμίνηΣυμπτώματα

Η 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 στον διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος χορηγούμενων φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος, κωδικός ATC: A10BD08

#### Μηχανισμός δράσης

Το Iprinzan 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 μετφορμίνη, 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 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 (πεπτίδιο-1 ομοιάζον στη γλυκαγόνη) και GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πολυπεπίδιο).

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 μυς, 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).

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκή επίδραση και στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί με θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα στον ορό της ολικής χοληστερόλης, της χοληστερόλης LDL και των 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 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 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: μετφορμίνη 7,5 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, μόνο δίαιτα 12,7 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη,  $p=0,017$ .
- μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου 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 συνδυαστικά των 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, μόνο δίαιτα 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 μετφορμίνης είχε ως αποτέλεσμα μετά από 6 μήνες 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 δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη πιογλιταζόνη (30 mg άπαξ ημερησίως) σε ασθενείς που ρυθμίζονταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη (μέση ημερήσια δόση: 2.020 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 δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη γλιμεπιρίδη (μέχρι 6 mg ημερησίως – μέση δόση στα 2 έτη: 4,6 mg) σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη (μέση ημερήσια δόση: 1.894 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 τη γλιμεπιρίδη προστιθέμενη στη μετφορμίνη, από μια μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 7,3 %. Η αλλαγή στο σωματικό βάρος ήταν -0,2 kg με τη βιλνταγλιπτίνη έναντι +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<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 κλινική δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων, η βιλνταγλιπτίνη (50 mg δις ημερησίως) συγκρίθηκε με τη γλικλαζίδη (μέση ημερήσια δόση: 229,5 mg) σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετφορμίνη (η αρχική δόση μετφορμίνης ήταν 1.928 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% CI -0,11 - 0,20). Η μεταβολή του σωματικού βάρους με τη βιλνταγλιπτίνη ήταν +0,1 kg σε σύγκριση με αύξηση βάρους +1,4 kg με τη γλικλαζίδη.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερών δόσεων βιλνταγλιπτίνης και μετφορμίνης (σταδιακά τιτλοποιούμενη σε μια δόση 50 mg/500 mg δύο φορές την ημέρα ή 50 mg/1.000 mg δύο φορές την ημέρα) αξιολογήθηκε σε μία δοκιμή 24 εβδομάδων ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή. Η βιλνταγλιπτίνη/μετφορμίνη 50 mg/1.000 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 1.000 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> 8,6 %. Η μείωση στην HbA<sub>1c</sub> που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αρχική τιμή  $\geq 10,0$  % ήταν μεγαλύτερη.

Διεξήχθη μια 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 ( $\geq 1.500$  mg την ημέρα) και γκλιμεπιρίδη ( $\geq 4$  mg την ημέρα). Η βιλνταγλιπτίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και γκλιμεπιρίδη μείωσε σημαντικά την HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η προσαρμοσμένη στο εικονικό φάρμακο μείωση από τη μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> που ήταν 8,8 % ήταν -0,76 %.

Διεξήχθη μια πενταετής πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (VERIFY) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για την αξιολόγηση της επίδρασης μιας 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 μια 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 μια 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. Στον 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 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 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 αυτοί 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 ελέγχονταν επαρκώς με ινσουλίνη (μέση δόση βραχείας και παρατεταμένης δράσης ινσουλίνης 80 IU/ημέρα), η μέση μείωση στην HbA<sub>1c</sub> όταν προστέθηκε 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 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 σχετίζονταν με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι των φαρμάκων σύγκρισης. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο των ταυτοποιημένων μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE) συμπεριλαμβανομένων του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή του 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% CI 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% CI 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/υδροχλωρική μετφορμίνη

#### Απορρόφηση

Η βιοϊσοδυναμία έχει αποδειχθεί μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς σε τρεις περιεκτικότητες (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg και 50 mg/1 000 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 τη βιλνταγλιπτίνη/ υδροχλωρική μετφορμίνη. Ο ρυθμός και ο βαθμός της απορρόφησης της μετφορμίνης από τη βιλνταγλιπτίνη/ υδροχλωρική μετφορμίνη 50 mg/1.000 mg ελαττώθηκαν όταν χορηγήθηκε με τροφή, όπως φαίνεται από τη μείωση στην  $C_{max}$  κατά 26 %, στην AUC κατά 7 % και στον καθυστερημένο  $T_{max}$  (2,0 έως 4,0 ώρες).

Οι ακόλουθες δηλώσεις αναφέρονται στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των επιμέρους δραστικών ουσιών της βιλνταγλιπτίνης/ υδροχλωρικής μετφορμίνης.

### 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, ακολουθούμενος από το προϊόν υδρόλυσης αμιδίων (4 % της δόσης). Η DPP-4 συμβάλλει μερικώς στην υδρόλυση της βιλνταγλιπτίνης βάσει μιας *in vivo* μελέτης σε επίμυες 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 συγχρήγηση 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 συγχρηγούμενων φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A4/5.

#### Αποβολή

Μετά από χορήγηση από το στόματος [ $^{14}C$ ] 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) αυξήθηκαν σε σχεδόν ανάλογο προς τη δόση τρόπο στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων.

#### Χαρακτηριστικά σε ειδικούς πληθυσμούς

##### 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 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.

##### Φυλετική ομάδα

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

## Μετφορμίνη

### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορηγούμενη δόση μετφορμίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται μετά από 2,5 ώρες περίπου. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου μετφορμίνης 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 μετφορμίνης είναι κορεσμένη και ατελής. Εικάζεται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης δεν είναι γραμμική. Σε συνήθεις δόσεις και δοσολογικά σχήματα μετφορμίνης, 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 μετφορμίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) δεν ξεπέρασαν τα 4  $\mu\text{g/ml}$ , ακόμη και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή επιβραδύνει ελαφρώς και μειώνει τον βαθμό απορρόφησης της μετφορμίνης. 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  $> 400 \text{ ml/min}$ , 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 εβδομάδων έχουν διεξαχθεί με το συνδυασμό βιλνταγλιπτίνης/υδροχλωρικής μετφορμίνης. Δεν προσδιορίστηκε καμία νέα τοξικότητα σχετιζόμενη με το 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 καθυστέρησης 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  $\geq 150$  mg/kg και περιλάμβαναν 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 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 1.000 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  $\geq 5$  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 μη φυσιολογικά ιστοπαθολογικά ευρήματα. Αποφολιδωση, 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 160 mg/kg/ημέρα κατά τη διάρκεια περιόδου ανάρρωσης 4 εβδομάδων.

### Μετφορμίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα για τη μετφορμίνη 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

Κοποβιδόνη

Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη

Πολυδεξτρόζη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Τάλκης

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μαλτοδεξτρίνη/δεξτρίνη  
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου/καπρυλίνη και καπρίνη

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

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

Χάρτινο κουτί το οποίο περιέχει τον κατάλληλο αριθμό κυψελών από OPA/Alu/PVC-Alu ή διαφανών κυψελών από PVC/PE/PCTFE-Alu.

Μεγέθη συσκευασίας: 10, 30, 60 και 180 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

### **Zentiva k.s.**

U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Prague 10,

Τσεχική Δημοκρατία

Τηλ: +30 211 198 7510

[PV-Greece@zentiva.com](mailto:PV-Greece@zentiva.com)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

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