КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Глипвило 50 mg таблетки
Glypvilo 50 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин *(vildagliptin)*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели или почти бели до жълтеникавобели, кръгли таблетки със скосени ръбове, диаметър 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вилдаглиптин е показан като допълнение към диетата и упражненията за подобрение на гликемичния контрол при възрастни със захарен диабет тип 2:
- като монотерапия при пациенти, за които метформин е неподходящ поради противопоказания или непоносимост.
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1 за налични данни относно различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни
Когато се използва като монотерапия, в комбинация с метформин, в комбинация с тиазолидиндион, в комбинация с метформин и сулфанилуреен препарат или в комбинация с инсулин (със или без метформин), препоръчителната дневна доза вилдаглиптин е 100 mg, прилагана като една доза от 50 mg сутрин и една доза от 50 mg вечер.

Когато се използва в двойна комбинация със сулфанилуреен препарат, препоръчителната доза вилдаглиптин е 50 mg веднъж дневно, прилагана сутрин. При тази популация пациенти вилдаглиптин 100 mg дневно не е по-ефективен от вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно.

Когато се използва в комбинация със сулфанилуреен препарат, може да се обмисли приложението на по-ниска доза на сулфанилурейния препарат, за да се намали риска от хипогликемия.

Не се препоръчват дози по-високи от 100 mg.

Ако се пропусне доза Глипвило, тя трябва да се приеме веднага, след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в един и същи ден.

Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин, прилаган като тройна перорална терапия в

комбинация с метформин и тиазолидиндион, не са установени.

Допълнителна информация за специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. също точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) препоръчителната доза Глипвило е 50 mg веднъж дневно (вж. също точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Глипвило не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително пациенти със стойности на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) или аспартат аминотрансфераза (АСАТ) преди започване на лечението > 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) (вж. също точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Глипвило не се препоръчва за употреба при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на Глипвило при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Липсват данни (вж. също точка 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение
Глипвило може да се прилага със или без храна (вж. също точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи
Глипвило не е заместител на инсулина при пациенти, които се нуждаят от инсулин. Глипвило не трябва да се прилага при пациенти с диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Бъбречно увреждане
Има ограничен опит при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) на хемодиализа. Ето защо, Глипвило трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. също точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане
Глипвило не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително пациенти със стойности на АЛАТ или АСАТ преди започване на лечението > 3 пъти ГГН (вж. също точки 4.2 и 5.2).

Проследяване на чернодробните ензими
Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит). В тези случаи пациентите обикновено са без симптоми, без клинични последствия, а резултатите от чернодробните функционални изследвания се нормализират след прекратяване на лечението.

Преди започване на лечението с Глипвило трябва да се проведат чернодробни функционални изследвания, за да се знаят изходните стойности на пациента. По време на лечението с Глипвило функцията на черния дроб трябва да се проследява на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Пациентите, които развиват повишени нива на трансаминазите, трябва да се проследяват с повторна оценка на чернодробната функция, за да се потвърди констатацията, и да се проследяват след това с чести чернодробни функционални изследвания, докато отклонението(ята) не се нормализира(т). Ако повишението на АСАТ или АЛАТ от 3 пъти ГГН или повече персистира, се препоръчва прекратяване на терапията с Глипвило.

Пациентите, които развиват жълтеница или други признаци, предполагащи нарушена чернодробна функция, трябва да прекратят лечението с Глипвило.

След прекратяване на лечението с Глипвило и нормализиране на чернодробните функционални изследвания, лечението с Глипвило не трябва да се възобновява.

Сърдечна недостатъчност
Клинично изпитване на вилдаглиптин при пациенти с функционален клас I-III според Нюйоркската сърдечна асоциация (New York Heart Association, NYHA) показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с промяна във функцията на лявата камера или с влошаване на предшестваща застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) спрямо плацебо. Клиничният опит при пациенти с функционален клас III по NYHA, лекувани с вилдаглиптин, е все още ограничен и от резултатите не могат да бъдат направени някакви изводи (вж. точка 5.1).

Няма опит от приложението на вилдаглиптин в клинични изпитвания при пациенти с функционален клас IV по NYHA и поради това, не се препоръчва приложение при тези пациенти.

Нарушения на кожата
При неклинични токсикологични проучвания има съобщения за нарушения на кожата, включително образуване на мехури и разязвявания, по крайниците на маймуни (вж. точка 5.3). Въпреки, че при клиничните изпитвания не се наблюдава повишена честота на кожни лезии, има ограничен опит при пациенти с кожни усложнения, в резултат от диабет. Освен това, има постмаркетингови съобщения за булозни и ексфолиативни кожни лезии. Ето защо, при спазване на рутинните здравни грижи за пациентите с диабет, се препоръчва мониториране за нарушения на кожата, като мехури или разязвявания.

Остър панкреатит
Употребата на вилдаглиптин е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит.

Ако се подозира наличие на панкреатит, приемът на вилдаглиптин трябва да се прекрати; ако се потвърди наличие на остър панкреатит, лечението с вилдаглиптин не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за остър панкреатит.

Хипогликемия
Известно е, че сулфанилурейните препарати могат да предизвикат хипогликемия. Пациентите, които приемат вилдаглиптин в комбинация със сулфанилуреен препарат, могат да бъдат с риск от поява на хипогликемия. Поради това, може да се обмисли приложението на по-ниска доза на сулфанилурейния препарат, за да се намали риска от хипогликемия.

Натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействия с едновременно прилагани лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на цитохром P (CYP) 450 ензимната система и не инхибира или индуцира ензимите CYP 450, няма вероятност да взаимодейства с активни вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Комбинация с пиоглитазон, метформин и глибурид
Резултатите от проучвания, проведени с тези перорални антидиабетни средства, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Дигоксин (субстрат на P-гликопротеин (Pgp)), варфарин (субстрат на CYP2C9)
Клиничните проучвания, проведени със здрави индивиди, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Това обаче не е установено в целевата популация.

Комбинация с амлодипин, рамиприл, валсартан или симвастатин
Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави индивиди са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. В тези проучвания не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия след едновременно приложение с вилдаглиптин.

Комбинация с АСЕ-инхибитори
Възможно е да има повишен риск от ангиоедем при пациенти, приемащи едновременно АСЕ-инхибитори (вж. точка 4.8).

Както при други перорални антидиабетни лекарствени продукти, хипогликемичният ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включително тиазиди, кортикостероиди, тироидни продукти и симпатикомиметици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Няма достатъчно данни от употребата на вилдаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен. Поради липса на данни при хора, Глипвило не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене
Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на вилдаглиптин в млякото. Глипвило не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет
Не са провеждани проучвания за ефекта на Глипвило върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, при които се появява замайване като нежелана реакция, трябва да избягват шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Данните за безопасност са получени от общо 5 451 пациенти с експозиция на вилдаглиптин в дневна доза 100 mg (50 mg два пъти дневно) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания с продължителност най-малко 12 седмици. От тези пациенти, 4 622 пациенти получават вилдаглиптин като монотерапия, а 829 пациенти получават плацебо.

По-голямата част от нежеланите реакции в тези изпитвания са леки и преходни, без да се налага прекратяване на лечението. Не се установява връзка между нежеланите реакции и възрастта, етническата принадлежност, продължителността на експозицията или дневната доза. Съобщава се за хипогликемия при пациенти, които получават вилдаглиптин едновременно със сулфонилурея и инсулин. Съобщава се за риск от възникване на остър панкреатит при употребата на вилдаглиптин (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщавани при пациенти, които приемат вилдаглиптин като монотерапия и добавени терапии в двойнослепи проучвания, са изброени по-долу за всяко показание по системо-органни класове и абсолютна честота. Честотите са дефинирани като много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщавани при пациенти, които получават вилдаглиптин като монотерапия или като допълваща терапия в контролирани клинични проучвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас – нежелана реакция	**Frequency**
Инфекции и инфестации	
Назофарингит	Много чести
Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
Хипогликемия	Нечести
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Тремор	Чести
Нарушения на очите	
Замъглено зрение	Чести
Стомашно-чревни нарушения	
Запек	Чести
Гадене	Чести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Диария	Чести
Коремна болка, включително в горната част на корема	Чести
Повръщане	Чести
Флатуленция	Нечести
Панкреатит	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Хепатит	С неизвестна честота*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Хиперхидроза	Чести
Обрив	Чести
Пруритус	Чести
Дерматит	Чести
Уртикария	Нечести
Ексфолиативни и булозни кожни лезии, включително булозен пемфигоид	С неизвестна честота*
Кожен васкулит	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	

Артралгия	Чести
Миалгия	Чести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Еректилна дисфункция	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Астения	Чести
Периферен оток	Чести
Умора	Нечести
Втрисане	Нечести
Изследвания	
Отклонения в чернодробните функционални показатели	Нечести
Повишаване на теглото	Нечести
* Въз основа на постмаркетинговия опит	

Описание на избрани нежелани реакции

Чернодробно увреждане
Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит). В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последствия и чернодробната функция се възвръща до нормална след прекратяване на лечението. В данните от контролирани изпитвания като монотерапия и като допълваща терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛАТ или АСАТ ≥ 3 пъти ГГН (класифицирана като наличие при най-малко 2 последователни измервания или при финалната on-treatment визита) е 0,2%, 0,3% и 0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и всички сравнителни продукти. Тези повишавания на трансаминазите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или жълтеница.

Ангиоедем
При лечение с вилдаглиптин се съобщава за редки случаи на ангиоедем с честота сходна с тази на контролите. По-голямата част от случаите са съобщени, когато вилдаглиптин е прилаган в комбинация с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE инхибитор). По-голямата част от събитията са леки по тежест и отзвучават при продължаване на лечението с вилдаглиптин.

Хипогликемия
В сравнителни, контролирани проучвания на монотерапия, хипогликемията е нечеста при използване на вилдаглиптин (0,4%) като монотерапия спрямо активен сравнителен продукт или плацебо (0,2%). Няма съобщения за тежки или сериозни събития на хипогликемия. При употреба като допълваща терапия към метформин, хипогликемия възниква при 1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,4% от пациентите на плацебо. При добавяне на пиоглитазон, хипогликемия възниква при 0,6% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно, хипогликемия възниква при 1,2% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,6% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно и метформин, хипогликемия възниква при 5,1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите на плацебо. При пациенти, приемащи вилдаглиптин в комбинация с инсулин, честотата на възникване на хипогликемия е 14% за вилдаглиптин и 16% за плацебо

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София

Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Информацията относно предозирането с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми
Информацията за вероятните симптоми на предозиране е взета от проучване за поносимост при повишаване на дозата при здрави индивиди, които приемат вилдаглиптин в продължение на 10 дни. При 400 mg има три случая на мускулна болка и отделни случаи на лека и преходна парестезия, треска, оток и преходно повишаване на нивата на липаза. При 600 mg един пациент получава оток на стъпалата и ръцете и повишаване на стойностите на креатинфосфокиназа (CPK), аспартат аминотрансфераза (ACAT), С-реактивния протеин (CRP) и миоглобина. Трима други индивиди имат оток на стъпалата, с парестезия в два случая. Всички симптоми и лабораторни отклонения отзвучават без лечение след прекратяване на проучвания лекарствен продукт.

Лечение
В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение. Вилдаглиптин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа. Въпреки това, основният метаболит от хидролизата (LAY 151) може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: A10BH02.

Вилдаглиптин, като член на класа лекарствени продукти, стимулиращи лангерхансовите острови в панкреаса, е мощен и селективен инхибитор на ензима дипептидил-пептидаза-4 (DPP-4).

Механизъм на действие
Приложението на вилдаглиптин води до бързо и пълно инхибиране на активността на DPP-4, което води до повишени ендогенни нива на инкритиновите хормони GLP-1 (глюкагон-подобен пептид 1) и GIP (глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид) както на гладно, така и след хранене.

Фармакодинамични ефекти
Чрез повишаване на ендогенните нива на тези инкретинови хормони, вилдаглиптин увеличава чувствителността на бета-клетките към кръвната захар, което води до подобрена глюкозо-зависима инсулинова секреция. Лечението с вилдаглиптин 50-100 mg дневно при пациенти с диабет тип 2 значително подобрява показателите за функцията на бета-клетките, включително HOMA-β (Homeostasis Model Assessment–β), съотношението проинсулин към инсулин и измерванията на отговора на бета-клетките в изследване на кръвно-захарния профил. При индивиди без диабет (нормогликемични) вилдаглиптин не стимулира инсулиновата секреция и не намалява стойностите на кръвната захар.

Чрез повишаване на ендогенните нива на GLP-1, вилдаглиптин също увеличава чувствителността на алфа-клетките към кръвната захар, което води до по-адекватна глюкагонова секреция спрямо нивата на кръвната захар.

Усиленото нарастване на съотношението инсулин/глюкагон по време на хипергликемия,

дължаща се на повишени нива на инкретиновите хормони, води до намаляване на продукцията на глюкоза на гладно и след хранене, което води до намалена гликемия.

Известният ефект на повишените нива на GLP-1, забавящи стомашното изпразване, не се наблюдава при лечението с вилдаглиптин.

Клинична ефикасност и безопасност
Над 15 000 пациенти със захарен диабет тип 2 участват в двойнослепи плацебо- или активно контролирани изпитвания с продължителност на лечението над 2 години. При тези проучвания вилдаглиптин се прилага на повече от 9 000 пациенти в дневни дози 50 mg веднъж дневно, 50 mg два пъти дневно или 100 mg веднъж дневно. Над 5 000 мъже и над 4 000 жени приемат вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно или 100 mg дневно. Над 1 900 пациенти, които приемат вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно или 100 mg дневно са на възраст ≥ 65 години. При тези изпитвания вилдаглиптин се прилага като монотерапия при нелекувани с лекарство пациенти със захарен диабет тип 2 или в комбинация при пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с други антидиабетни лекарствени продукти.

Като цяло, вилдаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия, или когато се прилага в комбинация с метформин, сулфанилуреен препарат и тиазолидиндион, измерен чрез клинично значимите понижения на HbA_{1c} спрямо изходните стойности в крайната точка на проучването (вж. Таблица 2).

В клиничните изпитвания величината на намаленията на HbA_{1c} с вилдаглиптин е по-голяма при пациентите с по-високи изходни стойности на HbA_{1c}.

В 52-седмично двойносляпо контролирано изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) намалява изходната стойност на HbA_{1c} с -1% в сравнение с -1,6% за метформин (титриран до 2 g/дневно), като е постигната статистически доказана не по-ниска ефикасност на проучвания лекарствен продукт. Пациентите, лекувани с вилдаглиптин, съобщават за значително по-ниска честота на стомашно-чревни нежелани реакции спрямо тези, лекувани с метформин.

В 24-седмично двойносляпо контролирано изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) се сравнява с розиглитазон (8 mg веднъж дневно). Средните намаления са -1,20% за вилдаглиптин и -1,48% за розиглитазон при пациенти със средна изходна стойност на HbA_{1c} 8,7%. Пациентите, които приемат розиглитазон имат средно увеличаване на теглото (+1,6 kg), докато тези, приемащи вилдаглиптин, нямат наддаване на тегло (-0,3 kg). Честотата на периферен оток е по-ниска в групата на вилдаглиптин, отколкото в групата на розиглитазон (съответно 2,1% спрямо 4,1%).

В клинично изпитване с продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) се сравнява с гликлазид (до 320 mg/ден). След две години средното намаление на HbA_{1c} е -0,5% за вилдаглиптин и -0,6% за гликлазид, спрямо средна изходна стойност на HBA_{1c} 8,6%. Постигната е статистически доказана не по-ниска ефикасност на проучвания лекарствен продукт. Вилдаглиптин е свързан с по-малко хипогликемични събития (0,7%), отколкото гликлазид (1,7%).

В 24-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) се сравнява с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с метформин (средна дневна доза: 2 020 mg). Средните намаления спрямо изходната стойност на HbA_{1c} 8,4% са -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Средно наддаване на теглото с +1,9 kg се наблюдава при пациентите, които приемат пиоглитазон, добавен към метформин, в сравнение с +0,3 kg при тези, приемащи вилдаглиптин, добавен към метформин.

В клинично изпитване с продължителност 2 години вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) се сравнява с глимепирид (до 6 mg/ден - средна доза във 2-та година: 4,6 mg) при пациенти,

лекувани с метформин (средна дневна доза 1 894 mg). След 1 година средните намаления на HbA_{1c} са -0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, спрямо средна изходна стойност на HbA_{1c} 7,3%. Промяната на телесното тегло с вилдаглиптин е -0,2 kg спрямо +1,6 kg с глимепирид. Честотата на хипогликемия е значително по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%), отколкото в групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (2 години) стойността на HbA_{1c} е подобна на изходните стойности и в двете лечебни групи, като се запазват промените в телесното тегло и разликите в хипогликемията.

В 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) се сравнява с гликлазид (средна дневна доза: 229,5 mg) при пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с метформин (доза на метформин на изходното ниво 1 928 mg/ден). След 1 година средните намаления на HbA_{1c} са -0,81% при добавяне на вилдаглиптин към метформин (средна изходна стойност на HbA_{1c} 8,4%) и -0,85% при добавяне на гликлазид към метформин (средна изходна стойност на HbA_{1c} 8,5%); постигната е статистически доказана не по-ниска ефикасност на проучвания лекарствен продукт (95% ДИ -0,11; -0,20). Промяната на телесното тегло при вилдаглиптин е +0,1 kg в сравнение с наддаване на теглото с +1,4 kg при гликлазид.

В 24-седмично изпитване се оценява ефикасността на комбинацията с фиксирани дози на вилдаглиптин и метформин (постепенно титрирана до доза от 50 mg/500 mg два пъти дневно или 50 mg/1 000 mg два пъти дневно) като първоначална терапия при нелекувани с лекарство пациенти. Вилдаглиптин/метформин 50 mg/1 000 mg два пъти дневно намалява HbA_{1c} с -1,82%, вилдаглиптин/метформин 50 mg/500 mg два пъти дневно с -1,61%, метформин 1 000 mg два пъти дневно с -1,36% и вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно с -1,09 % спрямо средна изходна стойност на HbA_{1c} 8,6%. Намаляването на HbA_{1c}, наблюдавано при пациентите с изходна стойност ≥10,0%, е по-голямо.

Проведено е 24-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване за оценка на ефекта от лечението с вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо при 515 пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане (N=294) или тежко бъбречно увреждане (N=221). 68,8% и 80,5% от пациентите с умерено и тежко бъбречно увреждане, съответно, са лекувани с инсулин (средна дневна доза, съответно, 56 единици и 51,6 единици) на изходното ниво. При пациентите с умерено бъбречно увреждане вилдаглиптин значително намалява HbA_{1c} в сравнение с плацебо (разлика -0,53%) спрямо средната изходна стойност 7,9%. При пациентите с тежко бъбречно увреждане вилдаглиптин значително намалява HbA_{1c} в сравнение с плацебо (разлика -0,56%) спрямо средната изходна стойност 7,7%.

Проведено е 24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване при 318 пациенти за оценка на ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с метформин (≥1 500 mg дневно) и глимепирид (≥4 mg дневно). Вилдаглиптин в комбинация с метформин и глимепирид значително намалява HbA_{1c} в сравнение с плацебо. Плацебо-коригираното средно намаление спрямо средната изходна стойност на HbA_{1c} 8,8% е -0,76%.

Проведено е 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване при 449 пациенти за оценка на ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация със стабилна доза основен или предварително смесен инсулин (средна дневна доза 41 единици), с едновременно приложение (N=276) или без едновременно приложение (N=173) на метформин. Вилдаглиптин в комбинация с инсулин значително намалява HbA_{1c} в сравнение с плацебо. В общата популация плацебо-коригираното средно намаление спрямо средната изходна стойност на HbA_{1c} 8,8% е -0,72%. В подгрупите, лекувани с инсулин със или без едновременно приложение на метформин, плацебо-коригираното средно намаление на HbA_{1c} е съответно -0,63% и -0,84%. Честотата на хипогликемия в общата популация е съответно 8,4% и 7,2% в групите на вилдаглиптин и на плацебо. Пациентите, които приемат вилдаглиптин, нямат наддаване на теглото (+0,2 kg), докато тези, приемащи

плацебо, имат намаление на теглото (-0,7 kg).

В друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал диабет тип 2, при които не е постигнат адекватен контрол с инсулин (с краткосрочно и продължително действие, средна инсулинова доза 80 IU/ден), средното намаление на HbA_{1c}, при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулин, е статистически значително по-голямо от това при плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата на вилдаглиптин, отколкото в групата на плацебо (22,9% спрямо 29,6%).

Проведено е 52-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване при пациенти с диабет тип 2 и застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас I-III по NYHA) за оценка на ефекта на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=128), в сравнение с плацебо (N=126), върху левокамерната фракция на изтласкване (left-ventricular ejection fraction, LVEF). Вилдаглиптин не се свързва с промяна в левокамерната функция или влошаване на предшестваща ЗСН. Преценените сърдечносъдови събития като цяло са изравнени. При пациентите, лекувани с вилдаглиптин, със сърдечна недостатъчност клас III по NYHA, има повече сърдечни събития, в сравнение с плацебо. В изходния сърдечносъдов риск, обаче, има дисбаланс, който благоприятства групата на плацебо, а броят на събитията е малък, изключвайки убедителните заключения. Вилдаглиптин намалява значително HbA_{1c} в сравнение с плацебо (разлика 0,6%) спрямо средната изходна стойност 7,8% на седмица 16. В подгрупата с клас III по NYHA намалението на HbA_{1c} в сравнение с плацебо е по-ниско (разлика 0,3%), но това заключение е ограничено поради малкия брой пациенти (n=44). Честотата на хипогликемия в общата популация е съответно 4,7% и 5,6% в групите на вилдаглиптин и на плацебо.

Проведено е петгодишно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване (VERIFY) при пациенти със захарен диабет тип 2, за да се оцени ефектът на ранно лечение с комбинацията вилдаглиптин и метформин (N=998) спрямо стандартна първоначална монотерапия с метформин, последвана от комбинация с вилдаглиптин (група на последователно лечение) (N=1003) при новодиагностицирани пациенти със захарен диабет тип 2. Схемата с комбинацията на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно плюс метформин води до статистически и клинично значимо относително намаляване на риска “време до потвърден неуспех на първоначалното лечение“ (стойност на HbA1c ≥7%), спрямо монотерапия с метформин при нелекувани до момента пациенти със захарен диабет тип 2 през 5-годишната продължителност на проучването (HR [95%CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Честотата на неуспех на първоначалното лечение (стойност на HbA1c ≥7%) е 429 (43,6%) пациенти в групата на лечение с комбинацията и 614 (62,1%) пациенти в групата на последователно лечение.

Сърдечносъдов риск
Извършен е мета-анализ на независимо и проспективно преценени сърдечносъдови събития от 37 фаза III и IV клинични изпитвания с монотерапия и комбинирана терапия, с продължителност над 2 години (средна експозиция 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за сравнителните лекарствени продукти), който показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с повишаване на сърдечносъдовия риск спрямо сравнителните лекарствени продукти. Съставната крайна точка на преценените големи нежелани сърдечносъдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE), включващи остър инфаркт на миокарда, инсулт или сърдечносъдова смърт, е сходна за вилдаглиптин спрямо комбинираните активни и плацебо сравнителни продукти [съотношение на риска по Mantel-Haenszel (Mantel–Haenszel risk ratio, M-H RR) 0,82 (95% ДИ 0,61-1,11)]. MACE настъпват при 83 от 9 599 (0,86%) пациенти лекувани с вилдаглиптин и при 85 от 7 102 (1,20%) пациенти, лекувани със сравнителен продукт. Оценката на всеки отделен компонент на MACE не показва повишен риск (подобно на M-H RR). Потвърдени събития на сърдечна недостатъчност (СН), дефинирана като СН, налагаща хоспитализация, или нововъзникнала СН се съобщават при 41 (0,43%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин и при 32 (0,45%) пациенти, лекувани със сравнителен продукт при M-H RR 1,08 (95% ДИ 0,68-1,70).

Таблица 2 Ключови резултати за ефикасността на вилдаглиптин при плацебо-контролирани изпитвания с монотерапия и при клинични изпитвания с добавена комбинирана терапия (първична ITT популация за ефикасност)

Плацебо-контролирани проучвани с монотерапия	**Средна изходна стойност на HbA_{1c} (%)**	**Средна промяна спрямо изходната стойност на HbA_{1c} (%) в седмица 24**	**Плацебо-коригирана средна промяна на HbA_{1c} (%) в седмица 24 (95% ДИ)**
Проучване 2301: Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Проучване 2384: Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
		* p< 0,05 за сравнението спрямо плацебо	
Проучвания с допълваща/комбинирана терапия			
Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + метформин (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Вилдаглиптин 50 mg дневно + глимепирид (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + пиоглитазон (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно + метформин + глимепирид (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
		* p< 0,05 за сравнението спрямо плацебо + сравнителен лекарствен продукт	

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вилдаглиптин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След перорално приложение на гладно, вилдаглиптин се абсорбира бързо, като максимални плазмени концентрации се наблюдават в 1,7 час. Храната леко забавя до 2,5 часа времето за достигане на максималната плазмена концентрация, но не променя общата експозиция (AUC). Приложението на вилдаглиптин с храна води до понижаване на C_{max} (19%). Величината на промяната обаче не е клинично значима, така че Глипвило може да се приема със или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

Разпределение
Свързването на вилдаглиптин с плазмените протеини е слабо (9,3%) и вилдаглиптин се разпределя равномерно между плазмата и еритроцитите. Средният обем на разпределение на вилдаглиптин при стационарното състояние след интравенозно приложение (Vss) е 71 литра, което предполага екстраваскуларно разпределение.

Биотрансформация
Метаболизмът е основният път на елиминиране на вилдаглиптин при хора, отговорен за 69% от дозата. Основният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и представлява продукт на хидролизата на цианогрупата, съставлявайки 57% от дозата, следван от глюкуронид (BQS867) и продукти на амидната хидролиза (4% от дозата). Данни *in vitro* за микрозомите на бъбреците при хора предполагат, че бъбреците могат да бъдат един от основните органи,

допринасящи за хидролизата на вилдаглиптин до неговия основен неактивен метаболит LAY151. DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин, въз основа на *in vivo* проучване, използващо плъхове с дефицит на DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира от ензимите на CYP 450 до някаква количествено измерима степен. Съответно, метаболитният клиърънс на вилдаглиптин не се очаква да бъде повлиян от съпътстващи лекарства, които са инхибитори и/или индуктори на CYP 450. *In vitro* проучвания показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира ензимите на CYP 450. Поради това е малко вероятно вилдаглиптин да повлияе метаболитния клиърънс на съпътстващите лекарства, които се метаболизират от CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминиране
След перорално приложение на [14C] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се екскретира в урината, а 15% от дозата се открива във фецеса. Бъбречната екскреция на непроменения вилдаглиптин е отговорна за 23% от дозата след перорално приложение. След интравенозно приложение при здрави индивиди, общият плазмен и бъбречен клиърънс на вилдаглиптин са съответно 41 и 13 l/h. Средният елиминационен полуживот след интравенозно приложение е приблизително 2 часа. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

Линейност/нелинейност
C_{max} за вилдаглиптин и площта под кривата на плазмените концентрации спрямо времето (AUC) нарастват приблизително пропорционално на дозата в рамките на терапевтичния дозов диапазон.

Характеристики при специфични групи пациенти
Пол
Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при здрави индивиди от мъжки и женски пол в рамките на широк диапазон на възрастта и индекса на телесна маса (ИТМ). Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от пола.

Старческа възраст
При здрави пациенти в старческа възраст (≥ 70 години) общата експозиция на вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) е увеличена с 32%, при 18% увеличение на максималната плазмена концентрация в сравнение с млади здрави индивиди (18-40 години). Тези промени обаче не се считат за клинично значими. Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

Чернодробно увреждане
Ефектът на нарушената чернодробна функция върху фармакокинетиката на вилдаглиптин е проучен при пациенти с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане въз основа на резултатите по Child-Pugh (вариращи от 6 за лека до 12 за тежка степен) в сравнение със здрави индивиди. Експозицията на вилдаглиптин след единична доза при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане е намалена (съответно с 20% и 8%), докато експозицията на вилдаглиптин при пациенти с тежко увреждане е увеличена с 22%. Максималната промяна (увеличение или намаление) на експозицията на вилдаглиптин е ~30%, което не се счита за клинично значимо. Няма връзка между тежестта на чернодробното заболяване и промените в експозицията на вилдаглиптин.

Бъбречно увреждане
Проведено е проспективно отворено изпитване с многократна доза за оценка на фармакокинетиката на по-ниската терапевтична доза вилдаглиптин (50 mg веднъж дневно) при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане, определена чрез креатининовия клиърънс (лека: 50 до <80 ml/min, умерена: 30 до <50 ml/ min и тежка: <30 ml/min) в сравнение с нормални здрави контролни индивиди.

AUC на вилдаглиптин се увеличава средно съответно 1,4; 1,7 и 2 пъти при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, в сравнение с нормални здрави индивиди. AUC на метаболитите LAY151 и BQS867 се увеличава средно съответно около 1,5; 3 и 7 пъти при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Ограничени данни от пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) показват, че експозицията на вилдаглиптин е сходна с тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Концентрациите на LAY151 са приблизително 2-3 пъти по-високи от тези при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Вилдаглиптин се отстранява чрез хемодиализа в ограничена степен (3% за 3-4 часова хемодиализна сесия, започваща 4 часа след дозата).

Етническа група
Ограничени данни показват, че расата няма значително влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Закъснения в проводимостта на импулса в сърцето са наблюдавани при кучета при доза без ефект от 15 mg/kg (7 пъти експозицията при хора на база C_{max}).

Наблюдавано е натрупване на пенливи алвеоларни макрофаги в белия дроб при плъхове и мишки. Дозата без ефект при плъхове е 25 mg/kg (5 пъти експозицията при хора на база AUC), а при мишки – 750 mg/kg (142 пъти експозицията при хора).

Стомашно-чревни симптоми, особено меки изпражнения, мукоидни изпражнения, диария и, при по-високи дози, фекална кръв са наблюдавани при кучета. Не е установено ниво без ефект.

Вилдаглиптин не е мутагенен при конвенционалните *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност.

Проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове не показва данни за нарушени фертилитет, репродуктивна способност или ранно ембрионално развитие, дължащи се на вилдаглиптин. Ембрио-феталната токсичност е оценена при плъхове и зайци. При плъховете е наблюдавана повишена честота на плаващи ребра във връзка с намалени параметри на майчиното телесно тегло при доза без ефект от 75 mg/kg (10 пъти експозицията при хора). При зайците намаленото фетално тегло и скелетните различия, показателни за забавяне на развитието, са наблюдавани само при наличие на тежка токсичност при майката, при доза без ефект от 50 mg/kg (9 пъти експозицията при хора). Проведено е пре- и постнатално проучване при плъхове. Находки са наблюдавани само във връзка с токсичността при майката при ≥ 150 mg/kg и включват преходно намаляване на телесното тегло и понижена двигателна активност в поколението F1.

Проведено е двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове с перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимална препоръчителна доза). Не е наблюдавано повишаване на туморната честота, свързана с вилдаглиптин. Друго двугодишно проучване за канцерогенност е проведено при мишки с перорални дози до 1 000 mg/kg. Повишена честота на аденокарциноми на млечната жлеза и хемангиосаркоми е наблюдавана при доза без ефект от 500 mg/kg (59 пъти експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти експозицията при хора). Смята се, че повишената честота на тези тумори при мишките не представлява значителен риск за хората, въз основа на липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и неговия основен метаболит, появата на тумори само при един животински вид и високите системни експозиции, при които са наблюдавани туморите.

В 13-седмично токсикологично проучване при маймуни cynomolgus са наблюдавани кожни лезии при дози ≥ 5 mg/kg/ден. Те са постоянно разположени по крайниците (ръце, стъпала, уши и опашка). При доза от 5 mg/kg/ден (приблизително еквивалентна на експозицията на база AUC

при хора при доза от 100 mg) са наблюдавани само мехури. Те са обратими въпреки продължаването на третирането и не са свързани с хистопатологични аномалии. При дози ≥ 20 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти експозицията на база AUC при доза от 100 mg) са наблюдавани белене на кожата, лющене на кожата, струпеи и разранявания по опашката със съответстващи хистопатологични промени. Некротични лезии на опашката са наблюдавани при ≥ 80 mg/kg/ден. Кожните лезии не са обратими при маймуните, третирани с 160 mg/kg/ден по време на 4-седмичен период на възстановяване.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Хидроксипропилцелулоза, тип EF, 300 – 600 mPas
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Целулоза, микрокристална, тип 112
Натриев нишестен гликолат, тип A
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев стеарилфумарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC//Al фолио): 28, 30, 56, 60, 90, 112 и 180 таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20180161

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02.07.2018
Дата на последно подновяване: 22.11.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01 Февруари 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.