

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vilspox 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes
Vilspox 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

50 mg/850 mg apvalkotās tabletes:

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna (*vildagliptinum*) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*) (atbilst 660 mg metformīna).

50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes:

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vildagliptīna (*vildagliptinum*) un 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*metformini hydrochloridum*) (atbilst 780 mg metformīna).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

50 mg/850 mg apvalkotās tabletes:

Dzeltena, ovāla apvalkotā tablete ar slīpām malām, vienā pusē uzdruka "NVR" un otrā pusē "SEH".

Garums: aptuveni 20,1 mm.

Platums: aptuveni 8,0 mm.

50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes:

Tumši dzeltena, ovāla apvalkotā tablete ar slīpām malām, vienā pusē uzdruka "NVR" un otrā pusē "FLO".

Garums: aptuveni 21,1 mm.

Platums: aptuveni 8,4 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vilspox ir indicēts papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts tikai ar metformīna hidrohlorīdu;
- pacientiem, kuri ir jau ārstēti ar vildagliptīna un metformīna hidrohlorīda kombināciju atsevišķu tablešu veidā;
- kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, tai skaitā insulīnu, ja tās nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (skatīt 4.4.apakšpunktu Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā, 4.5. apakšpunktu Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi un 5.1. apakšpunktu Farmakodinamiskās īpašības).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFĀ ≥ 90 ml/min)

Vilspox antihiperglikēmiskās terapijas deva jāpielāgo katram pacientam individuāli, pamatojoties uz jau lietoto zāļu dozēšanas režīmu, efektivitāti un panesamību, ka arī nepārsniedzot vildagliptīna maksimālo ieteicamo dienas devu 100 mg. Vilspox lietošanu var uzsākt ar 50 mg/850 mg vai 50 mg/1000 mg tabletēm divas reizes dienā, lietojot vienu tableti no rīta un otru vakarā.

- Pacientiem, kuriem maksimālās panesamās metformīna devas lietošana monoterapijā nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli: Vilspox sākumdevai vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) plus jau lietotā metformīna deva.
- Pacientiem, kuriem tiek mainīta terapija no vildagliptīna un metformīna kā atsevišķu tablešu vienlaicīgas lietošanas: Vilspox lietošanu vajadzētu uzsākt ar vildagliptīna un metformīna devām, kuras atbilst jau lietotajām.
- Pacientiem, kuriem divkārtšā kombinētā terapijā ar metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli: Vilspox devām vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) un metformīna devu, kura ir līdzīga lietotajai. Ja Vilspox tiek lietots kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver mazāku devu lietošana.
- Pacientiem, kuriem divkārtšā kombinētā terapija ar maksimālo panesamo metformīna devu un insulīnu nenodrošina pietiekamu (glikēmijas) kontroli: Vilspox devām vajadzētu nodrošināt 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā (kopējā dienas deva 100 mg) un metformīna devu, kura ir līdzīga lietotajai.

Nav pieredzes par vildagliptīna un metformīna drošumu un efektivitāti, lietojot tos trīskāršā kombinētā terapijā ar tiazolidīndionu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 g.v.)

Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, un gados vecākiem pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, tāpēc vecāka gadagājuma pacientiem, kuri lieto Vilspox, ir regulāri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un turpmāk vismaz reizi gadā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3-6 mēnešos.

Maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2-3 dienas devās. Pacientiem ar GFĀ<60 ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejams atbilstoša stipruma Vilspox, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

GFĀ ml/min	Metformīns	Vildagliptīns
60-89	Maksimālā dienas deva ir 3000 mg. Ja nieru darbība pavājinās, var apsvērt devas samazināšanu.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
45-59	Maksimālā dienas deva ir 2000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	Maksimālā dienas deva ir 50 mg.

30-44	Maksimālā dienas deva ir 1000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	
<30	Metformīns ir kontrindicēts.	

Aknu darbības traucējumi

Vilspox nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā tiem pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātamīnotransferāzes (ASAT) līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz augšējo normas robežu (ANR) (skatīt 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Vilspox nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem (<18 gadi). Vilspox drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (<18 gadi), nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Vilspox lietošana ēšanas laikā vai uzreiz pēc ēšanas var mazināt gastrointestinālos simptomus, kas saistīti ar metformīna lietošanu (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Jebkurš no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze).
- Diabētiskā pre-koma.
- Smaga nieru mazspēja (GFĀ<30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Akūti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību, piemēram:
 - dehidratācija,
 - smaga infekcija,
 - šoks,
 - intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram:
 - sirds vai elpošanas mazspēja,
 - nesen pārciests miokarda infarkts,
 - šoks.
- Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
- Akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms.
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāVispārēji

Vilspox nav insulīna aizstājējs pacientiem, kuriem ir vajadzīgs insulīns, un to nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu.

Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā metformīna lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un NPL). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc metformīna lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos novēro pazeminātu pH līmeni asinīs ($<7,35$), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (>5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbība

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar GFĀ <30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietojamās zāles, kas var ietekmēt nieru darbību, izraisīt būtiskas hemodinamikas izmaiņas vai kavēt nieru transportsistēmu un palielināt metformīna sistēmisko iedarbību, jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientus ar aknu darbības traucējumiem, tai skaitā tos pacientus, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ALAT vai ASAT līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz ANR, nedrīkst ārstēt ar Vilspox (skatīt 4.2., 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Aknu enzīmu līmeņa kontrole

Saistībā ar vildagliptīna lietošanu retos gadījumos ir ziņots par aknu darbības traucējumiem (tai skaitā hepatītu). Šajos gadījumos pacientiem novērotie aknu darbības traucējumi galvenokārt bija asimptomātiski un bez klīniskām komplikācijām; aknu funkcionālo testu (AFT) rezultāti normalizējās pēc terapijas pārtraukšanas. Pirms uzsākt terapiju ar Vilspox, lai noteiktu sākotnējo līmeni, ieteicams veikt AFT. Vilspox terapijas laikā aknu funkcionālos testus ieteicams veikt ik pēc trim mēnešiem pirmajā gadā un periodiski pēc tam. Pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, jāveic otrs aknu funkcionālais tests, lai apstiprinātu atradi, un pēc tam šiem pacientiem bieži jāveic AFT, līdz novirze(-s) izzūd. Ja ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās 3 vai vairāk reizes virs ANR saglabājas, ieteicams pārtraukt ārstēšanu ar Vilspox. Pacientiem, kuriem attīstās dzelte vai citi simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, jāpārtrauc Vilspox lietošana.

Pēc Vilspox terapijas pārtraukšanas un AFT rezultātu normalizēšanās, ārstēšanu ar Vilspox atsākt nedrīkst.

Ādas bojājumi

Lietojot vildagliptīnu neklīniskajos toksikoloģijas pētījumos, ziņots par ādas bojājumiem, to vidū par pūšļu un čūlu veidošanos uz pērtiķu ekstremitātēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos netika novērota biežāka ādas bojājumu rašanās, ir maz pieredzes par lietošanu pacientiem ar diabētiskām ādas komplikācijām. Turklāt pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par bulloziem un eksfoliatīviem ādas

bojājumiem. Tāpēc ieteicama regulāra diabēta pacientu aprūpe, ādas bojājumu, piemēram, pūšļu un čūlu, rašanās pārbaude.

Akūts pankreatīts

Vildagliptīna lietošana ir bijusi saistīta ar akūta pankreatīta rašanas risku. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgiem simptomiem.

Ja ir aizdomas par pankreatītu, jāpārtrauc vildagliptīna lietošana; ja diagnoze “akūts pankreatīts” ir apstiprināta, nevajadzētu atsākt vildagliptīna lietošanu. Jāievēro piesardzība pacientiem ar akūtu pankreatītu anamnēzē.

Hipoglikēmija

Zināms, ka sulfonilurīnvielas atvasinājumi var izraisīt hipoglikēmiju. Pacienti, kuri lieto vildagliptīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, var būt pakļauti hipoglikēmijas riskam, tāpēc hipoglikēmijas riska mazināšanai jāapsver iespēja lietot mazāku sulfonilurīnvielas atvasinājumu devu.

Kirurģiskās operācijas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms operācijām ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu drīkst atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli mijiedarbības pētījumi ar Vilsbox nav veikti. Tālāk minētie dati atspoguļo pieejamo informāciju par mijiedarbību ar atsevišķām aktīvajām vielām.

Vildagliptīns

Vildagliptīnam ir maza iespēja izraisīt mijiedarbību ar vienlaicīgi lietotām zālēm. Vildagliptīns nav citohroma P (CYP) 450 enzīma substrāts un neinhibē un neinducē CYP 450 enzīmus, tāpēc tas nevarētu mijiedarboties ar aktīvajām vielām, kas ir šo enzīmu substrāti, inhibitori vai induktori.

Rezultāti no klīniskajiem pētījumiem, kuros iekšķīgi lietojamie pretdiabēta līdzekļi pioglitazons, metformīns un gliburīds tika lietoti kombinācijā ar vildagliptīnu, neliecina par klīniski nozīmīgu farmakokinētisku mijiedarbību mērķa populācijā.

Zāļu mijiedarbības pētījumos veseliem indivīdiem, lietojot digoksīnu (P-glikoproteīna substrāts) un varfarīnu (CYP2C9 substrāts) kopā ar vildagliptīnu, nav atklāta klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība.

Ar amlodipīnu, ramiprilu, valsartānu un simvastatīnu tika veikti zāļu mijiedarbības pētījumi veseliem indivīdiem. Šajos pētījumos pēc lietošanas vienlaikus ar vildagliptīnu klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota, tomēr tas nav noskaidrots mērķa populācijā.

Kombinācija ar AKE-inhibitoriem

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto AKE-inhibitorus, ir iespējams paaugstināts angioedēmas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpat kā citām iekšķīgi lietojamām pretdiabēta zālēm, vildagliptīna hipoglikemizējošo darbību var mazināt noteiktas aktīvās vielas, to vidū tiazīdi, kortikosteroīdi, vairogdziedzera līdzekļi un simpatomimētiskie līdzekļi.

Metformīns

Zāļu kombinācijas nav ieteicamas

Alkohols

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, īpaši badošanās, nepietiekama

uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

Jodu saturošas kontrastvielas

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot agrāk nekā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonistus un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar metformīnu, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Glikokortikoidiem, bēta-2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem pašiem piemīt iekšēja hiperglikemizējoša aktivitāte. Pacients par to ir jāinformē, un jāveic biežāka glikozes līmeņa kontrole asinīs, īpaši ārstēšanas sākumā. Ja nepieciešams, Vilspox deva vienlaicīgās terapijas laikā un pēc tās pārtraukšanas var būt jāpielāgo.

Angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, citu zāļu lietošanas laikā un pēc tās pārtraukšanas jāpielāgo antihiperglikemizējošo zāļu deva.

Vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kas ietekmē kopējās nieru kanāliņu transportsistēmas, kas saistītas ar metformīna elimināciju caur nierēm (piemēram, organiskais katjonu transportētājs-2 [*OCT2 – organic cationic transporter-2*] / vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas [*MATE – multidrug and toxin extrusion*] inhibitori, piemēram, ranolazīns, vandetanībs, dolutegravīrs un cimetidīns) var palielināt metformīna sistēmisko iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par Vilspox lietošanu grūtniecēm. Ar vildagliptīnu veiktie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti lielās devās. Pētījumi ar dzīvniekiem nav atklājuši metformīna reproduktīvo toksicitāti. Ar vildagliptīnu un metformīnu veikti pētījumi dzīvniekiem neliecina par teratogenitāti, bet ir toksiska ietekme uz augli mātītei toksiskās devās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Vilspox grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta metformīna un vildagliptīna izdalīšanās pienā. Nav zināms, vai vildagliptīns izdalās cilvēka pienā, bet metformīns nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Tā kā metformīns jaundzimušajam rada hipoglikēmijas risku, un nav datu par vildagliptīna ietekmi uz jaundzimušo, krūts barošanas laikā Vilspox nevajadzētu lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumi par Vilspox ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Pacienti, kuriem kā nevēlama blakusparādība var attīstīties reibonis, jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma datus ieguva par kopumā 6197 pacientiem, kuri lietoja vildagliptīnu/metformīnu

randomizētos placebo kontrolētos pētījumos. No šiem pacientiem 3698 pacienti saņēma vildagliptīnu/metformīnu un 2499 pacienti saņēma placebo/metformīnu.

Ar Vilspox nav veikti terapeitiski klīniski pētījumi. Tomēr ir pierādīta Vilspox bioekvivalence ar vienlaikus lietotu vildagliptīnu un metformīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vairums blakusparādību bija vieglas un pārejošas, un ārstēšana nebija jāpārtrauc. Netika atklāta nekāda sakarība starp blakusparādībām un vecumu, etnisko piederību, lietošanas ilgumu vai dienas devu. Vildagliptīna lietošana ir saistīta ar pankreatīta attīstības risku. Pēc metformīna lietošanas ziņots par laktacidozi, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri dubultmaskētos pētījumos saņēma vildagliptīnu monoterapijā un papildterapijā, norādītas tālāk pa orgānu sistēmu klasēm un pēc absolūtā biežuma. Blakusparādības, kas norādītas 5. tabulā, pamatojas uz Eiropas Savienībā apstiprinātā metformīna zāļu aprakstā pieejamo informāciju. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu un metformīnu (monoterapijā vai kā fiksētas devas kombināciju) vai kombinācijā ar citu pretdiabēta terapiju

Orgānu sistēmu klase - blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	
Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
Nazofaringīts	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Hipoglikēmija	Retāk
Ēstgribas zudums	Retāk
Samazināta B ₁₂ vitamīna uzsūkšanās un laktacidoze	Ļoti reti*
Nervu sistēmas traucējumi	
Reibonis	Bieži
Galvassāpes	Bieži
Trīce	Bieži
Metāliska garša	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Vemšana	Bieži
Caureja	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Gastroezofageālā atvēršanas slimība	Bieži
Vēdera uzpūšanās	Bieži
Aizcietējums	Bieži
Sāpes vēderā, tajā skaitā vēdera augšējā daļā	Bieži
Pankreatīts	Retāk
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Hepatīts	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hiperhidroze	Bieži
Nieze	Bieži
Izsitumi	Bieži
Dermatīts	Bieži
Eritēma	Retāk
Nātrene	Retāk

Orgānu sistēmu klase - blakusparādība	Biežums
Eksfoliatīvi un bullozi ādas bojājumi, tajā skaitā bullozs pemfigoīds	Nav zināms†
Ādas vaskulīts	Nav zināms†
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Artralģija	Bieži
Mialģija	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Astēnija	Bieži
Nogurums	Retāk
Drebuļi	Retāk
Perifēra tūska	Retāk
Izmeklējumi	
Patoloģiski aknu funkcionālie testi	Retāk
* Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma metformīnu monoterapijā, un kuras netika novērotas pacientiem, kuri saņēma vildagliptīna + metformīna fiksētas devas kombināciju. Papildinformāciju skatīt metformīna zāļu aprakstā. † Balstoties uz pēcreģistrācijas pieredzi.	

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Vildagliptīns

Aknu darbības traucējumi

Vildagliptīna lietošanas laikā ziņots par retiem aknu darbības traucējumu (tostarp hepatīta) gadījumiem. Šajos gadījumos pacienti parasti bija asimptomātiski bez klīniskām sekām, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas aknu darbība normalizējās. Dato no kontrolētiem monoterapijas un papildu terapijas pētījumiem, kuru ilgums bija līdz 24 nedēļām, ALAT vai ASAT paaugstināšanās biežums $\geq 3 \times \text{NAR}$ (klasificēts kā konstatēts vismaz 2 secīgos mērījumos vai pēdējā ārstēšanas vizītē), lietojot 50 mg vildagliptīna vienu reizi dienā, 50 mg vildagliptīna divas reizes dienā vai jebkuras salīdzinājuma zāles, bija attiecīgi 0,2 %, 0,3% un 0,2%. Šī transamināžu līmeņa paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, neprogresējoša un nesaistīta ar holestāzi vai dzelti.

Angioedēma

Lietojo vildagliptīnu, ir ziņots par retiem angioedēmas gadījumiem, kuru biežums bija līdzīgs kontroles grupā. Lielākā daļa gadījumu ziņoti, vildagliptīnu lietojot kombinācijā ar AKE inhibitoru. Lielākā daļa notikumu bija vieglas smaguma pakāpes un izzuda, turpinot ārstēšanu ar vildagliptīnu.

Hipoglikēmija

Hipoglikēmiju novēroja retāk, kad vildagliptīnu (0,4%) monoterapijā lietoja salīdzināmajos kontrolētos monoterapijas pētījumos ar aktīvām salīdzinājuma zālēm vai placebo (0,2%). Nav ziņots par smagiem vai nopietniem hipoglikēmijas gadījumiem. Lietojot papildus metformīnam, hipoglikēmija radās 1% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 0,4% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot pioglitazonu, hipoglikēmija radās 0,6% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 1,9% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot sulfonilurīnvielu, hipoglikēmija radās 1,2% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 0,6% ar placebo ārstēto pacientu. Pievienojot sulfonilurīnvielu un metformīnu, hipoglikēmija radās 5,1% ar vildagliptīnu ārstēto pacientu un 1,9% ar placebo ārstēto pacientu. Pacientiem, kuri lietoja vildagliptīnu kombinācijā ar insulīnu, hipoglikēmijas biežums bija 14% vildagliptīna un 16% placebo grupā.

Metformīns

Samazināta B12 vitamīna uzsūkšanās

Pacientiem, kuri ilgstoši ārstēti ar metformīnu, ļoti reti novērota B12 vitamīna uzsūkšanās samazināšanās līdz ar tā līmeņa pazemināšanos serumā. Ja pacientam ir megaloblastiska anēmija, ieteicams ņemt vērā šādu etioloģiju.

Aknu funkcija

Ziņots par atsevišķiem aknu funkcionālo testu noviržu vai hepatīta gadījumiem, kas izzuda pēc metformīna lietošanas pārtraukšanas.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības visbiežāk rodas terapijas sākumā un vairumā gadījumu izzūd spontāni. Lai tās novērstu, metformīnu ieteicams lietot 2 dienas devās ēšanas laikā vai pēc ēšanas. Lēna devas palielināšana arī var uzlabot kuņģa un zarnu trakta panesamību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Dati par Vilspox pārdozēšanu nav pieejami.

Vildagliptīns

Ir maz informācijas par vildagliptīna pārdozēšanu.

Simptomi

Informācija par iespējamām vildagliptīna pārdozēšanas simptomiem iegūta no pieaugošu devu panesamības pētījuma veselīgiem indivīdiem, kuri lietoja vildagliptīnu 10 dienas. 400 mg devas lietošanas laikā bija trīs muskuļu sāpju gadījumi un atsevišķi vieglas un pārejošas parestēzijas, drudža, tūskas un pārejošas lipāzes līmeņa paaugstināšanās gadījumi. 600 mg devas lietošanas laikā vienam indivīdam atklāja pēdu un plaukstu tūska un paaugstinātu kreatīna fosfokināzes (KFK), ASAT, C reaktīvā proteīna (CRP) un mioglobīna līmeni. Trīs citiem indivīdiem attīstījās pēdu tūska ar parestēziju divos gadījumos. Visi simptomi un laboratorijas rezultātu novirzes pēc pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanas izzuda bez ārstēšanas.

Metformīns

Liela metformīna pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktacidozes risks) var izraisīt laktacidozi, kas ir neatliekami stacionārā ārstējams medicīniskais stāvoklis.

Rīcība

Efektīvākais metformīna izvadīšanas paņēmieni ir hemodialīze. Taču vildagliptīnu nevar izvadīt hemodialīzē, lai gan nozīmīgāko hidrolīzes metabolītu (LAY 151) var. Ieteicama uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles cukura diabēta ārstēšanai, perorālo asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD08

Darbības mehānisms

Vilspox apvieno divus antihiperglikēmiskus līdzekļus ar papildinošu darbības mehānismu, kas uzlabo glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu – vildagliptīnu, salīņu darbības uzlabotāju grupas pārstāvi, un metformīna hidrochlorīdu, biguanīdu grupas pārstāvi.

Vildagliptīns, kurš pieder salīņu darbības uzlabotāju grupai, ir spēcīgs un selektīvs dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitors. Metformīns galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes veidošanu aknās.

Farmakodinamiskā iedarbībaVildagliptīns

Vildagliptīns galvenokārt darbojas, inhibējot dipeptilpeptidāzi-4 (DPP-4) – enzīmu, kas nosaka iekšējās sekrēcijas hormonu GLP-1 (glikagonam līdzīgā peptīda-1) un GIP (no glikozes atkarīgā insulīntropiskā polipeptīda) šķelšanu.

Vildagliptīna lietošana izraisa strauju un pilnīgu DPP-4 aktivitātes inhibīciju, kas savukārt izraisa paaugstinātu iekšējās sekrēcijas hormonu GLP-1 un GIP endogēno līmeni tukšā dūšā un pēc ēšanas.

Paaugstinot šo iekšējās sekrēcijas hormonu endogēno līmeni, vildagliptīns palielina bēta šūnu jutību pret glikozi, kas izraisa pastiprinātu no glikozes atkarīgo insulīna sekrēciju. Ārstēšana ar vildagliptīnu pa 50-100 mg dienā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nozīmīgi uzlaboja bēta šūnu funkcijas marķierus, to vidū HOMA-β (*Homeostasis Model Assessment* –β), proinsulīna un insulīna attiecību unbēta šūnu atbildes reakcijas rādītājus bieži par paraugu izmantotā maltītes panesamības testā.

Indivīdiem bez cukura diabēta (ar normālu glikēmiju) vildagliptīns nestimulē insulīna sekrēciju un nepazemina glikozes līmeni.

Paaugstinot endogēnā GLP-1 līmeni, vildagliptīns arī palielina alfa šūnu jutību pret glikozi, kas izraisa glikozei atbilstošu glikagona sekrēciju.

Pastiprinātā insulīna/glikagona attiecības palielināšanās hiperglikēmijas laikā paaugstinātā inkretīna hormona līmeņa dēļ izraisa glikozes izstrādes mazināšanos aknās tukšā dūšā un pēc ēšanas, kas savukārt pazemina glikēmiju.

Zināmā paaugstinātā GLP-1 līmeņa ietekme uz kuņģa iztukšošanās palēnināšanu vildagliptīna terapijas laikā nav novērota.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku iedarbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tāpēc neizraisa hipoglikēmiju un neveicina ķermeņa masas pieaugumu.

Metformīns var izraisīt glikozes līmeņa pazemināšanos triju mehānismu veidā:

- mazinot glikozes veidošanos aknās, inhibējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- muskuļos, mēreni pastiprinot jutību pret insulīnu, uzlabo perifēro glikozes iekļūšanu šūnās un izmantošanu;
- kavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi un palielinot specifisku membrānas glikozes transportvielu (GLUT-1 un GLUT-4) tipu transportēšanas kapacitāti.

Neatkarīgi no ietekmes uz glikēmiju metformīnam ir labvēlīga ietekme uz lipīdu metabolismu cilvēkiem. Tas terapeitiskās devās pierādīts kontrolētos vidēji ilgus vai ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni serumā.

Prospektīvais, nejaušinātais UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) pētījums parādījis ilgtermiņa intensīvas glikozes līmeņa kontroles labvēlīgo ietekmi 2. tipa cukura diabēta gadījumā. Rezultātu analīze pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas tikai diētas ievērošanas, parādīja:

- nozīmīgu jebkādu ar cukura diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska mazināšanos metformīna grupā (29,8 gadījumi/1000 pacientgados) salīdzinājumā tikai ar diētu (43,3 gadījumi/1000 pacientgados), $p=0,0023$ un salīdzinājumā ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupu (40,1 gadījums/1000 pacientgados), $p=0,0034$;
- nozīmīgu absolūtā ar cukura diabētu saistītās mirstības riska samazināšanos: metformīnam 7,5 gadījumi/1000 pacientgados, tikai diētai 12,7 gadījumi/1000 pacientgados, $p=0,017$;
- nozīmīgu absolūtā kopējās mirstības riska samazināšanos: metformīnam 13,5 gadījumi/1000 pacientgados salīdzinājumā tikai ar diētu 20,6 gadījumi/1000 pacientgados ($p=0,011$) un salīdzinājumā ar apvienoto sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna

- monoterapijas grupu 18,9 gadījumi/1000 pacientgados ($p=0,021$);
- nozīmīgu absolūtā miokarda infarkta riska samazināšanos: metformīnam 11 gadījumi/1000 pacientgados, tikai diētai 18 gadījumi/1000 pacientgados ($p=0,01$).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vildagliptīna pievienošana terapijā pacientiem, kuriem glikēmijas kontrole bija neapmierinoša, neskatoties uz ārstēšanu ar metformīna monoterapiju, pēc 6 ārstēšanas mēnešiem izraisīja papildus statistiski nozīmīgu vidējo HbA1c pazemināšanos salīdzinājumā ar placebo (atšķirība starp grupām bija $-0,7\%$ un $-1,1\%$ attiecīgi 50 mg un 100 mg vildagliptīna lietošanas gadījumā). Pacientu daļa, kuri sasniedza HbA1c pazemināšanos par $\geq 0,7\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija statistiski nozīmīgi lielāka abās vildagliptīna plus metformīna grupās (attiecīgi 46% un 60%), salīdzinot ar metformīna plus placebo grupu (20%).

24 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta lietojot metformīnu (vidējā dienas deva: 2020 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar pioglitazonu (30 mg vienreiz dienā). Pacientiem ar HbA1c sākumstāvoklī 8,4% vidējais samazinājums bija $-0,9\%$, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un $-1,0\%$, pioglitazonu pievienojot metformīnam. Pacientiem, kuriem pioglitazonu pievienoja metformīnam, ķermeņa masa palielinājās vidēji par +1,9 kg, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ķermeņa masa palielinājās vidēji par +0,3 kg, ja metformīnam pievienoja vildagliptīnu.

Klīniskajā pētījumā, kas ilga 2 gadus, pacientiem, kurus ārstēja ar metformīnu (vidējā dienas deva: 1894 mg), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar glimepirīdu (līdz 6 mg dienā – vidējādeva 2 gadu laikā: 4,6 mg). Salīdzinot ar vidējo sākumstāvokļa HbA1c 7,3%, pēc viena gada ārstēšanas vidējais HbA1c samazinājums bija $-0,4\%$, vildagliptīnu pievienojot metformīnam, un $-0,5\%$ glimepirīdu pievienojot metformīnam. Ķermeņa masas izmaiņas bija $-0,2$ kg vildagliptīna grupā, salīdzinot ar +1,6 kg glimepirīda grupā. Hipoglikēmijas sastopamība vildagliptīna grupā bija ievērojami mazāka (1,7%), salīdzinot ar glimepirīda grupu (16,2%). Sasniedzot pētījuma mērķuzstādījumu (2 gadi), abās terapijas grupās HbA1c vērtības atbilda sākotnējam līmenim unsaglabājās atšķirības ķermeņa masas izmaiņu un hipoglikēmijas biežuma rādītājos.

52 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem slimības kontrole netika panākta, lietojot metformīnu (sākumstāvokļa metformīna deva 1928 mg dienā), salīdzināja vildagliptīnu (50 mg divas reizes dienā) ar gliklazīdu (vidējā dienas deva: 229,5 mg). Pēc 1 gada ārstēšanas vidējais HbA1c samazinājums bija $-0,81\%$, lietojot metformīnu kopā ar vildagliptīnu (vidējā HbA1c sākumstāvokļa vērtība 8,4%), un $-0,85\%$, lietojot metformīnu kopā ar gliklazīdu (vidējā HbA1c sākumstāvokļa vērtība 8,5%); tika sasniegta statistiska līdzvērtība (95% TI $-0,11 - 0,20$). Ķermeņa masas izmaiņas bija +0,1 kg vildagliptīna grupā, salīdzinot ar +1,4 kg gliklazīda grupā.

24 nedēļas ilgā klīniskā pētījumā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši medikamentozu ārstēšanu, izvērtēja vildagliptīna un metformīna fiksētas devas kombinācijas lietošanas efektivitāti sākotnējā ārstēšanā (devu pakāpeniski titrējot līdz 50 mg/500 mg divas reizes dienā vai 50 mg/1000 mg divas reizes dienā). Vildagliptīns/metformīns 50 mg/1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA1c par $-1,82\%$, vildagliptīns/metformīns 50 mg/500 mg divas reizes dienā samazināja HbA1c par $-1,61\%$, metformīns 1000 mg divas reizes dienā samazināja HbA1c par $-1,36\%$ un vildagliptīns 50 mg divas reizes dienā samazināja HbA1c par $-1,09\%$, salīdzinot ar vidējo HbA1c sākumstāvokli 8,6%. Pacientiem ar HbA1c sākumstāvoklī $\geq 10,0\%$ novēroja vēl lielāku samazinājumu.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 318 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar metformīnu (≥ 1500 mg dienā) un glimepirīdu (≥ 4 mg dienā). Vildagliptīns kombinācijā ar metformīnu un glimepirīdu būtiski samazināja HbA1c, salīdzinot ar placebo. Pēc placebo korigētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA1c vērtības 8,8 % bija $-0,76\%$.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu veica piecu gadu daudzcentru, randomizētu, dubultmaskētu pētījumu (VERIFY), lai novērtētu agrīnas kombinētās terapijas ar vildagliptīnu un metformīnu (N = 998) efektu salīdzinājumā ar standarta sākotnējo metformīna monoterapiju, kam sekoja kombinācija ar vildagliptīnu

(secīgas terapijas grupa) (N = 1003), pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu 2. tipa cukura diabētu. Kombinētā shēma, lietojot vildagliptīna 50 mg divas reizes dienā plus metformīnu, izraisīja statistiski un klīniski nozīmīga relatīvā riska samazināšanos attiecībā uz “laiku līdz apstiprinātai sākotnējai ārstēšanas neveiksmei” (HbA1c vērtība $\geq 7\%$), salīdzinot ar metformīna monoterapiju iepriekš neārstētiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu 5 gadu pētījuma laikā (HR [95% TI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Sākotnējās ārstēšanas neveiksmes (HbA1c vērtība $\geq 7\%$) sastopamība bija 429 (43,6%) pacienti kombinētas terapijas grupā un 614 (62,1%) pacienti secīgas ārstēšanas grupā.

Tika veikts 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums 449 pacientiem, lai izvērtētu vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) efektivitāti un drošumu kombinācijā ar stabilu bazālā vai jauktā insulīna devu (vidējā dienas deva 41 vienība) un vienlaicīgu metformīna lietošanu (N=276) vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas (N=173). Vildagliptīns kombinācijā ar insulīnu būtiski samazināja HbA1c, salīdzinot ar placebo. Kopējā pētījuma populācijā pēc placebo koriģētais vidējais samazinājums no sākotnējās vidējās HbA1c vērtības 8,8% bija -0,72%. Apakšgrupās, kurās pacienti tika ārstēti ar insulīnu ar vai bez vienlaicīgas metformīna lietošanas, pēc placebo koriģētais vidējais HbA1c samazinājums bija attiecīgi -0,63% un -0,84%. Kopējā pētījuma populācijā hipoglikēmijas sastopamība bija attiecīgi 8,4% un 7,2% vildagliptīna un placebo grupās. Pacientiem, kuri saņēma vildagliptīnu, nenovēroja ķermeņa masas pieaugumu (+0,2 kg), kaut gan tiem, kuri saņēma placebo, novēroja ķermeņa masas samazinājumu (-0,7 kg).

Citā 24 nedēļas ilgā pētījumā pacientiem ar stipri progresējošu 2. tipa cukura diabētu un ar nepietiekamu (glikēmijas) kontroli, lietojot insulīnu (īsas vai garākas darbības, vidējā insulīna deva 80 SV dienā), vidējā HbA1c samazinājuma statistiskā ticamība pēc vildagliptīna (50 mg divas reizes dienā) pievienošanas insulīnam bija lielāka nekā pacientiem, kuri saņēma placebo plus insulīnu (0,5% salīdzinājumā ar 0,2%). Hipoglikēmijas sastopamība vildagliptīna grupā bija mazāka nekā placebo grupā (22,9% salīdzinājumā ar 29,6%).

Kardiovaskulārais risks

Veikta neatkarīgu un prospektīvu neatkarīgi izvērtētu kardiovaskulāru notikumu meta analīze par 37 III un IV fāzes monoterapijas un kombinētās terapijas klīniskajiem pētījumiem, kuru ilgums ir lielāks par 2 gadiem (vidējā iedarbība 50 nedēļas ar vildagliptīnu un 49 nedēļas salīdzinošajā terapijā), kas pierādīja, ka ārstēšana ar vildagliptīnu nav saistīta ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, salīdzinot ar salīdzinājuma zālēm. Neatkarīgi izvērtētu nozīmīgāko nevēlamo kardiovaskulāro notikumu (NNKN), ieskaitot, akūtu miokarda infarktu, insultu vai kardiovaskulāru nāvi, kombinēts mērķa kritērijs bija līdzīgs vildagliptīnam salīdzinājumā ar kombinētu terapiju ar aktīvu vielu un placebo saturošām salīdzinājuma zālēm [Mantel-Haenszel riska attiecība (M-H RA) 0,82 (95% ticamības intervāls 0,61-1,11)]. NNKN novēroja 83 no 9 599 (0,86%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 85 no 7 102 (1,20%) ar salīdzinājuma zālēm ārstētiem pacientiem. Katra atsevišķa NNKN komponenta novērtējums neuzrādīja paaugstinātu risku (līdzīgs M-H RA). Ziņots par apstiprinātiem sirds mazspējas (SM) gadījumiem, kas definēti kā SM gadījumi, kuros nepieciešama hospitalizācija vai jauni SM parādīšanās gadījumi, 41 (0,43%) ar vildagliptīnu ārstētiem pacientiem un 32 (0,45%) pacientiem, kuri ārstēti salīdzinošajā terapijā ar M-H RR 1,08 (95% TI 0,68-1,70).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus vildagliptīnam kombinācijā ar metformīnu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vildagliptīns un metformīns

Uzsūkšanās

Pierādīta bioekvivalence starp vildagliptīna un metformīna hidrohlorīda fiksēto kombināciju trīs devās (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg un 50 mg/1000 mg) un vildagliptīna un metformīna hidrohlorīda nefiksēto tablešu kombināciju atbilstošās devās.

Uzturs neietekmē vildagliptīna uzsūkšanās apjomu un ātrumu no Vilsbox. Metformīna uzsūkšanās

apjoms un ātrums no Vilspox 50 mg/1000 mg bija samazināts, lietojot kopā ar uzturu, par ko liecina $C_{\max}$ pazemināšanās par 26%, AUC samazināšanās par 7% un aizkavētais $T_{\max}$ (2,0 līdz 4,0 h).

Tālāk sniegtie apgalvojumi atspoguļo atsevišķu Vilspox aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

Vildagliptīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā vildagliptīns ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot pēc 1,7 stundām. Uzturs nedaudz aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā līdz 2,5 stundām, bet nemaina kopējo iedarbību (AUC). Vildagliptīna lietošana kopā ar uzturu izraisīja $C_{\max}$ pazemināšanos (19%), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tomēr pārmaiņu izteiktība nav klīniski nozīmīga, tāpēc vildagliptīnu var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi. Absolūtā biopieejamība ir 85%.

Izkliede

Vildagliptīns maz saistās ar plazmas olbaltumiem (9,3%) un vienmērīgi izkļiedējas starp plazmu un eritrocītiem. Vildagliptīna vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc intravenozas ievadīšanas (Vss) ir 71 litrs, kas liecina par ekstravaskulāru izkļiedi.

Biotransformācija

Metabolisms ir nozīmīgākais vildagliptīna eliminācijas ceļš cilvēkam, veidojot 69% no devas. Svarīgākais metabolīts (LAY 151) ir farmakoloģiski neaktīvs, tas ir cianīda daļas hidrolīzes produkts, kas veido 57% no devas, otrs ir amīda hidrolīzes produkts (4% no devas). Pamatojoties uz *in vivo* pētījumu žurkām bez DPP-4, DPP-4 ir daļēji iesaistīts vildagliptīna hidrolīzē. Vildagliptīnu CYP 450 enzīmi nemetabolizē kvantitatīvi nosakāmā daudzumā, un, attiecīgi uzskata, ka vildagliptīna metabolisko klīrensu neietekmē lietošana vienlaicīgi ar CYP 450 inhibitoriem un/vai induktoriem. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka vildagliptīns neinhibē/neinducē CYP 450 enzīmus. Tāpēc nav domājams, ka vildagliptīns ietekmēs vienlaicīgi lietoto CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 vai CYP 3A4/5 metabolizēto zāļu metabolisko klīrensu.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas [^{14}C] vildagliptīna lietošanas aptuveni 85% devas tiek izvadīti urīnā un 15% devas tiek izvadīti izkārnījumos. Neizmainīta vildagliptīna izvadīšana caur nierēm ir 23% devas pēc iekšķīgas lietošanas. Pēc intravenozas ievadīšanas veseliem indivīdiem vildagliptīna kopējais plazmas un nieru klīrenss ir attiecīgi 41 un 13 l/h. Vidējais eliminācijas pusperiods pēc intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 2 stundas. Eliminācija pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 3 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Vildagliptīna $C_{\max}$ un laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes (AUC) terapeitisko devu robežās palielinās aptuveni proporcionāli devai.

Raksturojums pacientiem

Dzimums: starp vīriešu un sieviešu kārtas veseliem indivīdiem plašās vecuma robežās un ar dažādu ķermeņa masas indeksu (KMI) nav novērotas klīniski nozīmīgas vildagliptīna farmakokinētikas atšķirības. Vildagliptīna izraisīto DPP-4 inhibīciju dzimums neietekmē.

Vecums: veseliem vecāka gadagājuma indivīdiem (≥ 70 g.v.) vildagliptīna (100 mg vienreiz dienā) kopējā iedarbība palielinājās par 32% ar maksimālās koncentrācijas plazmā paaugstināšanos par 18% salīdzinājumā ar gados jaunākiem veseliem indivīdiem (18–40 gadi). Šīs pārmaiņas neuzskata par klīniski nozīmīgām, tomēr vildagliptīna izraisīto DPP-4 inhibīciju vecums neietekmē.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A-C*) netika konstatētas klīniski nozīmīgas vildagliptīna kopējās iedarbības izmaiņas (maksimums ~30%).

Nieru darbības traucējumi: indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem vildagliptīna kopējā iedarbība bija palielināta ($C_{\max}$ 8-66%; AUC 32-134%) un kopējais

organisma klīrenss bija samazināts salīdzinājumā ar indivīdiem ar normālu nieru darbību.

Etniskā piederība: ierobežots datu apjoms liecina, ka rasei nav nekādas nozīmīgas ietekmes uz vildagliptīna farmakokinētiku.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas metformīna devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni pēc 2,5 h. Metformīna 500 mg tabletes absolūtā biopieejamība veseliem indivīdiem ir aptuveni 50-60%. Pēc devas iekšķīgas lietošanas izkārnījumos izdalās 20-30% neabsorbētās frakcijas.

Pēc iekšķīgas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra. Izmantojot metformīna parastās devas un lietošanas shēmas līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24-48 h laikā un parasti ir zemāka nekā 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos maksimālais metformīna līmenis plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs nedaudz aizkavē un samazina metformīna uzsūkšanās apjomu. Pēc 850 mg devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā bija par 40% zemāka, AUC samazinājās par 25% un laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā paildzinājās par 35 minūtēm. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir nenozīmīga. Metformīns iekļūst eritrocītos. Vidējais izkļiedes tilpums (V_d) variē no 63 līdz 276 litriem.

Biotransformācija

Metformīns tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav atklāti nekādi metabolīti.

Eliminācija

Metformīns tiek izdalīts renālas ekskrecijas veidā. Metformīna nieru klīrenss ir > 400 ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek izvadīts glomerulāras filtrācijas un tubulāras sekrēcijas veidā. Pēc iekšķīgas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 h. Ja ir traucēta nieru darbība, nieru klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīnam, tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, kas izraisa metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 13 nedēļām ilgi pētījumi dzīvniekiem veikti ar kombinētām Vilspox vielām. Netika atklāta nekāda jauna ar kombināciju saistīta toksicitāte. Tālāk sniegtie dati ir ar vildagliptīnu vai metformīnuatsevišķi veikto pētījumu atrades.

Vildagliptīns

Suņiem tika novērota intrakardiālo impulsu pārvades aizkavēšanās, bezefekta deva bija 15 mg/kg (7 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību, pamatojoties uz C_{max}).

Žurkām un pelēm tika novērota putu alveolāro makrofāgu uzkrāšanās plaušās. Bezefekta deva žurkām bija 25 mg/kg (5 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību, pamatojoties uz AUC) un pelēm 750 mg/kg (142 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību).

Suņiem tika novēroti gastrointestināli simptomi, galvenokārt mīksti izkārnījumi, gļotaini izkārnījumi, caureja un, lietojot lielākas devas, arī asinis izkārnījumos. Bezefekta līmenis netika noskaidrots.

Vildagliptīns standarta *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes testos nebija mutagēns.

Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījums žurkām neatklāja nekādus traucētas fertilitātes, reproduktīvās uzvedības vai agrīnās embrionālās attīstības pazīmes vildagliptīna ietekmes dēļ.

Embriofetālā toksicitāte tika novērtēta žurkām un trušiem. Žurkām tika novērota palielināta viļņainu ribu sastopamība apvienojumā ar samazinātiem mātes ķermeņa masas raksturlielumiem, bezefekta deva bija 75 mg/kg (10 reizu pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Trušiem samazināts augļu svars un skeleta pārmaiņas, kas liecina par attīstības aizkavēšanos, tika konstatētas tikai tad, ja bija smaga toksicitāte mātei, bezefekta deva bija 50 mg/kg (9 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Žurkām tika veikts pre- un postnatālās attīstības pētījums. Novirzes tika novērotas tikai saistībā ar toksisku ietekmi mātei, lietojot devu ≥ 150 mg/kg un ietvēra pārejošu ķermeņa masas samazināšanos un samazinātu motorisko aktivitāti F1 paaudzei.

Divu gadu kancerogenitātes pētījums tika veikts žurkām, lietojot līdz 900 mg/kg devas iekšķīgi (aptuveni 200 reizu pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību maksimāli ieteiktajās devās). Netika novērota nekāda uz vildagliptīnu attiecināma audzēju sastopamības palielināšanās. Cits divu gadu kancerogenitātes pētījums tika veikts pelēm, lietojot iekšķīgi līdz 1000 mg/kg devas. Tika novērota palielināta piena dziedzeru adenokarcinomu un hemangiosarkomu sastopamība, bezefekta deva bija attiecīgi 500 mg/kg (59 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību) un 100 mg/kg (16 reizes pārsniedz cilvēkam konstatēto kopējo iedarbību). Uzskata, ka palielinātā šo audzēju sastopamība pelēm neliecina par nozīmīgu risku cilvēkam, ņemot vērā genotoksicitātes trūkumu vildagliptīnam un tā galvenajam metabolītam, audzēju rašanos tikai vienai sugai, un lielo sistēmiskās iedarbības koeficientu, kad tika novēroti audzēji.

13 nedēļu toksikoloģijas pētījumā *Macaca* sugas pērtiķiem ≥ 5 mg/kg dienas devas lietošanas gadījumā tika konstatēti ādas bojājumi. Tie vienmēr attīstījās uz ekstremitātēm (plaukstām, pēdām, ausīm un astes). 5 mg/kg dienas devas (aptuveni atbilst AUC kopējai iedarbībai cilvēkam, lietojot 100 mg devu) lietošanas gadījumā tika novērotas tikai bullas. Tās izzuda, neskatoties uz ārstēšanas turpināšanu, un nebija saistītas ar histopatoloģiskām novirzēm. Ādas atslāņošanās, ādas lobīšanās, kreveles un jēlumi uz astes ar atbilstošām histopatoloģiskām pārmaiņām tika konstatēti, lietojot ≥ 20 mg/kg dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedz AUC kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot 100 mg devu). Nekrotiski astes bojājumi tika novēroti, lietojot ≥ 80 mg/kg dienā. Ar 160 mg/kg dienā ārstētiem pērtiķiem ādas bojājumi 4 nedēļu atveseļošanās periodā neizzuda.

Metformīns

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par metformīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Hidroksipropilceluloze

Magnija stearāts

Apvalks:

Hipromeloze 2910 3cP

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Makrogols 4000

Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

PA/Al/PVH/Al 2 gadi

PHTFE/PVH/Al 18 mēneši
PVH/PE/PVDH/Al 18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

- Alumīnija/Alumīnija (PA/Al/PVH/Al) blisteris
- Polihlortrifluoretilēna (PHTFE)/PVH/Al blisteris
- Polivinilhlorīda/polietilēna/polivinilidēnhlorīda/alumīnija (PVH/PE/PVDH/Al) blisteris

Pieejami iepakojumi pa 30 vai 60 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi un tablešu stiprumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Vilspox 50 mg/850 mg apvalkotās tabletes: 17-0118
Vilspox 50 mg/1000 mg apvalkotās tabletes: 17-0119

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 5. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 5. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2023