

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Agnis Combi 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida (kar ustreza 780 mg metformina).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 4,2 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena, bikonveksna, ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "50" na eni strani in „1000“ na drugi strani. Dimenziji filmsko obložene tablete sta 21,6 x 10,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Agnis Combi je indicirano za zdravljenje bolnikov z diabetesom tipa 2:

- Zdravilo Agnis Combi je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, pri katerih diabetesa ni mogoče urediti samo z metforminom v največjem peroralnem odmerku, ki ga še prenašajo, ali pri tistih, ki že prejemajo zdravljenje z vildagliptinom in metforminom v obliki ločenih tablet.

- Zdravilo Agnis Combi je indicirano v kombinaciji s sulfonilureo (torej kot del zdravljenja s trojno kombinacijo zdravil) poleg diete in telesne dejavnosti pri odraslih bolnikih, pri katerih diabetesa ni mogoče ustrezno urediti samo z metforminom in sulfonilureo.

- Zdravilo Agnis Combi je indicirano kot del zdravljenja s trojno kombinacijo z insulinom poleg diete in telesne dejavnosti pri odraslih bolnikih, pri katerih diabetesa ni mogoče ustrezno urediti samo z metforminom in insulinom v stabilnem odmerku.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic ($GFR \geq 90$ ml/min)

Odmerek zdravila Agnis Combi za preprečevanje hiperglikemije je treba določiti vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo trenutno shemo zdravljenja in njeno učinkovitost ter glede na bolnikovo prenašanje zdravljenja, pri tem pa se ne sme preseči najvišjega priporočenega dnevnega odmerka

vildagliptina 100 mg. Zdravljenje z zdravilom Agnis Combi je mogoče začeti z uporabo tablet jakosti 50 mg/1000 mg dvakrat dnevno in sicer eno tableto zjutraj, drugo pa zvečer.

- Za bolnike, pri katerih diabetes ni ustrezno urejen samo z metforminom v največjem odmerku, ki ga še prenašajo:

Z začetnim odmerkom zdravila Agnis Combi naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

- Za bolnike, ki prehajajo s sočasne uporabe vildagliptina in metformina v obliki ločenih tablet: Zdravilo Agnis Combi naj jemljejo v odmerku, ki ustreza dotedanjsima odmerkoma vildagliptina in metformina.

- Za bolnike, pri katerih diabetes ni ustrezno urejen z dvojno kombinacijo metformina in sulfoniluree: Z odmerkom zdravila Agnis Combi naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj. Kadar bolnik jemlje zdravilo Agnis Combi v kombinaciji s sulfonilureo, je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfoniluree, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

- Za bolnike pri katerih diabetes ni ustrezno urejen z dvojno kombinacijo insulina in najvišjega odmerka metformina, ki ga bolnik še prenaša:

Z odmerkom zdravila Agnis Combi naj bolnik prejme po 50 mg vildagliptina dvakrat na dan (kar pomeni celotni dnevni odmerek 100 mg vildagliptina) in približno tolikšen odmerek metformina, kot ga je prejemal do tedaj.

Varnost in učinkovitost vildagliptina v trojni kombinaciji peroralnih zdravil s tiazolidindionom nista bili dokazani.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Metformin se izloča preko ledvic, pri starejših bolnikih pa je delovanje ledvic pogosto zmanjšano, zato je treba starejšim bolnikom, ki jemljejo zdravilo Agnis Combi, redno pregledovati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Agnis Combi, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamična monokomponentna zdravila.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Največji dnevni odmerek je 3000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

45-59	Največji dnevni odmerek je 2000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Najvišji dnevni odmerek je 50 mg.
30-44	Največji dnevni odmerek je 1000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	
<30	Metformin je kontraindiciran.	

Okvara jeter

Zdravila Agnis Combi ne smejo uporabljati bolniki z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN - *upper limit of normal*) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Agnis Combi pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) ni priporočljiva. Varnost in učinkovitost zdravila Agnis Combi pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Jemanje zdravila Agnis Combi s hrano ali takoj po njej lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z jemanjem metformina (glejte tudi poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- diabetična predkoma;
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4);
- akutna stanja, ki bi lahko vplivala na delovanje ledvic, kot so:
 - dehidracija,
 - huda okužba,
 - šok,
 - intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot je:
 - srčno popuščanje ali odpoved dihanja,
 - nedaven miokardni infarkt,
 - šok;
- okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8);
- akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem;
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Agnis Combi ne more nadomestiti zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki potrebujejo insulin, in se ga ne sme uporabljati pri bolnikih z diabetesom tipa 1.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih (glejte poglavje 4.2).

Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z $GFR < 30$ ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Zdravilo Agnis Combi se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti ALT ali AST nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

Spremljanje jetrnih testov

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Agnis Combi je treba opraviti pregled jetrnih testov za določitev bolnikovih izhodiščnih vrednosti. Delovanje jeter je treba v prvem letu zdravljenja z zdravilom Agnis Combi spremljati vsake 3 mesece in občasno tudi kasneje. Bolnikom, pri katerih pride do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba za potrditev opraviti še drugo preiskavo delovanja jeter, nato pa jih je treba spremljati s pogostimi pregledi jetrnih testov, dokler se nenormalni izvid(i) ne normalizira(jo). Če zvišanje AST ali ALT na ali nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN - *upper limit of normal*) vztraja, je priporočena prekinitve zdravljenja z zdravilom Agnis Combi. Bolniki, pri katerih pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo moteno delovanje jeter, morajo prekiniti zdravljenje z zdravilom Agnis Combi.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Agnis Combi in normalizaciji vrednosti jetrnih testov se zdravljenja z zdravilom Agnis Combi ne sme ponovno uvesti.

Kožne spremembe

V nekliničnih toksikoloških študijah z vildagliptinom so poročali o kožnih spremembah, med drugim o mehurčastem izpuščaju in razjedah na okončinah opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih niso opazili zvišane incidence kožnih sprememb, vendar je pri bolnikih s kožnimi obolenji kot diabetičnim zapletom obseg izkušenj omejen. Poleg tega so v obdobju trženja zdravila poročali o mehurčastih in ekfoliacijskih kožnih spremembah. Zato je v okviru rutinske oskrbe diabetikov priporočeno opazovanje kože glede kožnih sprememb, kot so mehurčast izpuščaj ali razjede na koži.

Akutni pankreatitis

Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnem simptomu akutnega pankreatitisa.

Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebno prenehati z jemanjem vildagliptina, če pa je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, bolnik ne sme ponovno začeti z jemanjem vildagliptina. Pri bolnikih z anamnezo akutnega pankreatitisa je potrebna previdnost.

Hipoglikemija

Znano je, da sulfoniluree povzročajo hipoglikemijo. Pri bolnikih, ki prejemajo vildagliptin v kombinaciji s sulfonilureo, je lahko tveganje za hipoglikemijo povečano, zato je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfoniluree, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja za vildagliptin/metformin z drugimi zdravili niso opravili. Naslednje trditve odražajo podatke, ki so na voljo za obe posamezni zdravilni učinkovini.

Vildagliptin

Vildagliptin ima le majhno možnost medsebojnega delovanja z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili. Ker vildagliptin ni niti substrat encimov citokroma P (CYP) 450 niti ne zavira ali inducira encimov CYP 450, ni verjetno, da bi prišlo do interakcij z učinkovinami, ki so substrati, zaviralci ali induktorji teh encimov.

Rezultati kliničnih preskušanj s peroralnimi antidiabetiki pioglitazonom, metforminom in gliburidom v kombinaciji z vildagliptinom niso pokazali nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri ciljni populaciji.

Študije medsebojnega delovanja z digoksinom (substratom P-glikoproteina) in z varfarinom (substratom CYP2C9) na zdravih prostovoljcih niso pokazale nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina.

Na zdravih prostovoljcih so izvajali klinične študije medsebojnega delovanja z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom in s simvastatinom. V teh študijah niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina. Vendar pa le-teh niso ugotavljali pri ciljni

populaciji.

Kombinacija z zaviralci angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, je lahko prisotno povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.8).

Kot velja za druga peroralna antidiabetična zdravila, lahko določene učinkovine, med drugim tiazidi, kortikosteroidi, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki, zmanjšajo hipoglikemični učinek vildagliptina.

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kationske zdravilne učinkovine

S kationskimi zdravilnimi učinkovinami, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo (npr. s cimetidinom), lahko pride do medsebojnega delovanja z metforminom zaradi kompeticije za ledvične tubulne transportne sisteme, kar lahko povzroči upočasnjeno izločanje metformina, to pa lahko poveča tveganje za laktacidozo. V študiji na zdravih prostovoljcih se je pokazalo, da je uporaba cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan povečala sistemsko izpostavljenost metforminu (AUC - *area under the curve*) za 50 %. Zato je pri sočasni uporabi kationskih zdravil, ki se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo, treba skrbno spremljati urejenost glikemije, ustrezno prilagajati odmerke v okviru priporočenega odmerjanja in pretehtati možnost spremembe zdravljenja diabetesa (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, kot na primer nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Glukokortikoidi, beta-2 agonisti in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogosteje, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, je mogoče prilagoditi odmerek zdravila Agnis Combi v času sočasne uporabe drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) lahko znižujejo koncentracije glukoze v krvi. Kadar je to potrebno, je treba med zdravljenjem z drugim zdravilom ali ob njegovi ukinitvi prilagajati odmerjanje antihiperglikemičnega zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi vildagliptina/metformina pri nosečnicah. Za vildagliptin so študije na živalih pokazale toksičen/škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih odmerkih. Za

metformin študije na živalih niso pokazale toksičnega/škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Študije na živalih, ki so jih izvajali z vildagliptinom in metforminom, niso pokazale teratogenosti, pokazali pa so se toksični učinki za plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Agnis Combi ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Študije na živalih kažejo na izločanje metformina in vildagliptina v mleko. Ni znano, ali se vildagliptin izloča v materino mleko, se pa v materino mleko v majhnih količinah izloča metformin. Tako zaradi potencialnega tveganja, da bi pri novorojenčku zaradi metformina prišlo do hipoglikemije, kot tudi zaradi pomanjkanja podatkov o vildagliptinu pri ljudeh, se zdravila Agnis Combi med dojenjem ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študij o vplivu zdravila Agnis Combi na plodnost pri ljudeh niso izvajali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Terapevtskih kliničnih preskušanj z vildagliptinom/metforminom niso izvajali. Dokazali pa so bioekvivalenco vildagliptina/metformina s sočasno uporabljanima vildagliptinom in metforminom (glejte poglavje 5.2). Navedeni podatki se nanašajo na sočasno uporabo vildagliptina in metformina, pri čemer so vildagliptin dodali metforminu. Študij, v katerih bi metformin dodali vildagliptinu, ni bilo.

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Neželeni učinki so bili večinoma blagi in prehodne narave, zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekinjati. Povezave med neželenimi učinki in starostjo, etnično pripadnostjo, trajanjem zdravljenja ali velikostjo dnevnega odmerka niso ugotovili.

Pri zdravljenju z vildagliptinom so poročali o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. V podatkih iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo in iz tistih z dodanim zdravilom, ki so trajala do 24 tednov, so bile incidence zvišanj ALT ali AST na ali nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (zvišanje opredeljeno kot prisotno na vsaj dveh zaporednih izvidih ali na zadnjem obisku v času zdravljenja) 0,2 % za vildagliptin 50 mg enkrat dnevno, 0,3 % za vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno in 0,2 % za vsa primerjalna zdravila. Ta zvišanja vrednosti aminotransferaz so bila večinoma asimptomatska, neprogresivne narave in niso bila povezana s holestazo ali z ikterusom.

Poročali so o redkih primerih angioedema, do katerega je prišlo ob jemanju vildagliptina enako pogosto kot pri kontrolnih bolnikih. O večjem deležu primerov so poročali ob jemanju vildagliptina v kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (zaviralcem ACE). Neželeni učinki so bili večinoma blagi in so izzveneli kljub nadaljevanju zdravljenja z vildagliptinom.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so v dvojno slepih študijah prejeli vildagliptin v monoterapiji ali kot dodatno terapijo, so navedeni po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti. Neželeni učinki, ki so navedeni v preglednici 5, temeljijo na podatkih iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki se za metformin uporablja v Evropski skupnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti

($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno kot dodatno terapijo k metforminu, v primerjavi s tistimi, ki so z metforminom prejeli placebo v dvojno slepih študijah (N=208)

Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	hipoglikemija
Bolezni živčevja	
pogosti	tremor
pogosti	glavobol
pogosti	omotičnost
občasni	utrujenost
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea

Opis izbranih neželenih učinkov

V kontroliranih kliničnih preskušanjih s kombinacijo 100 mg vildagliptina dnevno in metforminom niso poročali o nobenem izstopu iz preskušanja zaradi neželenih učinkov niti v skupini, ki je skupaj z metforminom prejela 100 mg vildagliptina dnevno, niti v skupini, ki je skupaj z metforminom prejela placebo.

V kliničnih preskušanjih je do hipoglikemije prišlo pogosto pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v kombinaciji z metforminom (1 %), in občasno pri bolnikih, ki so prejeli placebo v kombinaciji z metforminom (0,4 %). V skupinah z vildagliptinom ni bilo poročil o hudih epizodah hipoglikemije.

Telesna masa se v kliničnih preskušanjih ni bistveno spremenila od izhodiščne: pri dodajanju 100 mg vildagliptina metforminu se je povečala za 0,2 kg, pri kombinaciji metformina s placebom pa se je zmanjšala za 1,0 kg.

Klinična preskušanja, ki so trajala tudi več kot 2 leti, niso pokazala nobenih dodatnih signalov glede varnosti ali nepredvidenega tveganja, če so vildagliptin dodali metforminu.

Kombinacija s sulfonilureo

Preglednica 2 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg vildagliptina dvakrat dnevno v kombinaciji z metforminom in sulfonilureo (N=157)

Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	hipoglikemija
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost, tremor
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	čezmerno znojenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	

pogosti	astenija
---------	----------

Opis izbranih neželenih učinkov

V skupini bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, metformin in glimepirid, ni noben bolnik prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov v primerjavi z 0,6 % bolnikov, ki so prekinili zdravljenje v skupini, v kateri so prejeli placebo, metformin in glimepirid.

Pogostnost hipoglikemije je bila v obeh zdravljenih skupinah opredeljena kot pogosta (5,1 % v skupini z vildagliptinom, metforminom in glimepiridom v primerjavi z 1,9 % v skupini s placebom, metforminom in glimepiridom). Poročali so o enem primeru hude hipoglikemije, in sicer v skupini z vildagliptinom.

Vpliv na povprečno telesno maso na koncu študije je bil nevtralen (+ 0,6 kg v skupini z vildagliptinom in - 0,1 kg v skupini s placebom).

Kombinacija z insulinom

Preglednica 3 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno v kombinaciji z insulinom (z metforminom ali brez njega) v dvojno slepih študijah (N=371)

Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	znižana vrednost glukoze v krvi
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol, mrazenje
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea, gastroezofagealna refluksna bolezen
občasni	diareja, vetrovi

Opis izbranih neželenih učinkov

V kontroliranih kliničnih študijah, v katerih so bolniki prejeli vildagliptin v odmerku 50 mg dvakrat na dan v kombinaciji z insulinom, s sočasno uporabo metformina ali brez nje, je bila v skupini z vildagliptinom skupna pogostnost izstopov iz študije zaradi neželenih učinkov 0,3 %, v skupini s placebom pa ni izstopil noben bolnik.

Pogostost hipoglikemije je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna (14,0 % v skupini z vildagliptinom v primerjavi s 16,4 % v skupini s placebom). O epizodah hude hipoglikemije sta v skupini z vildagliptinom poročala dva bolnika, v skupini s placebom pa je o tem poročalo 6 bolnikov.

Vpliv na povprečno telesno maso na koncu študije je bil nevtralen (povečanje telesne mase od izhodiščne vrednosti za 0,6 kg v skupini z vildagliptinom in odsotnost spremembe telesne mase v skupini s placebom).

Dodatni podatki o posamezni učinkovini fiksne kombinacije

Vildagliptin

Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno v monoterapiji v dvojno slepih študijah (N=1.855)

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo redki	okužba zgornjih dihal
zelo redki	nazofaringitis
Presnovne in prehranske motnje	
občasni	hipoglikemija
Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost
občasni	glavobol
Žilne bolezni	
občasni	periferni edemi
Bolezni prebavil	
občasni	zaprtje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	artralgija

Opis izbranih neželenih učinkov

Skupna incidenca izstopov iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo zaradi neželenih učinkov ni bila večja pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v odmerku 100 mg dnevno (0,3 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,6 %) ali primerjalna zdravila (0,5 %).

V študijah z monoterapijo, kontroliranih s primerjalnim zdravilom, so o hipoglikemiji poročali občasno, pri 0,4 % bolnikov (pri 7 od 1.855 bolnikov), ki so prejeli 100 mg vildagliptina dnevno, v primerjavi z 0,2 % bolnikov (pri 2 od 1.082 bolnikov), ki so prejeli primerjalno zdravilo ali placebo. Poročil o resnih oziroma hudih epizodah ni bilo.

Telesna masa se v kliničnih preskušanjih ni bistveno spremenila od izhodiščne: pri jemanju 100 mg vildagliptina v monoterapiji se je zmanjšala za 0,3 kg, pri uporabi vildagliptina skupaj s placebom pa se je zmanjšala za 1,3 kg.

Klinična preskušanja, ki so trajala tudi do 2 leti, niso pri zdravljenju z vildagliptinom v monoterapiji pokazala nobenih dodatnih signalov glede varnosti ali nepredvidenega tveganja.

Metformin

Preglednica 5 Neželeni učinki metformina

Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	zmanjšanje absorpcije vitamina B12 in laktacidoza*
Bolezni živčevja	
pogosti	kovinski okus

Bolezni prebavil

zelo pogosti navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

zelo redki nenormalne vrednosti jetrnih testov ali hepatitis**

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki kožne reakcije, kot so rdečina, srbenje in urtikarija

*Pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z metforminom, so zelo redko opažali zmanjšanje absorpcije vitamina B12 in znižanje njegove koncentracije v serumu. Priporočljivo je, da se pri bolniku z megaloblastno anemijo pomisli na možnost take etiologije.

**Poročali so o posameznih primerih nenormalnih vrednosti jetrnih testov ali hepatitisa, ki so izzveneli po ukinitvi metformina.

Do gastrointestinalnih neželenih učinkov pride najpogosteje na začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo. Za preprečevanje teh učinkov je priporočeno jemanje metformina v 2 odmerkih dnevno in sicer med obrokom ali takoj po njem. Tudi počasno zviševanje odmerka lahko izboljša gastrointestinalno prenosljivost zdravila.

Obdobje trženja**Preglednica 6 Neželeni učinki v obdobju trženja****Bolezni prebavil**

pogostnost neznana pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogostnost neznana hepatitis (reverzibilen po prekinitvi uporabe zdravila) nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (reverzibilne po prekinitvi uporabe zdravila)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogostnost neznana mialgija

Bolezni kože in podkožja

pogostnost neznana urtikarija
eksfoliativne in bulozne kožne lezije, vključno z buloznim pemfigoidom

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o primerih prevelikega odmerjanja vildagliptina/metformina ni.

Vildagliptin

Podatki o prevelikem odmerjanju vildagliptina so omejeni.

Simptomi

Podatki o verjetnih simptomih prevelikega odmerjanja vildagliptina temeljijo na študiji prenašanja naraščajočih odmerkov, izvedeni na zdravih osebah, ki so prejemale vildagliptin 10 dni. Pri 400 mg je v treh primerih prišlo do bolečin v mišicah in v posameznih primerih do blage in prehodne parestezije, zvišane telesne temperature, edemov in prehodnega zvišanja koncentracije lipaz. Pri 600 mg je pri eni osebi prišlo do otekanja rok in stopal ter zvišanja koncentracij kreatin-kinaze (CK), aspartataminotransferaze (AST), C-reaktivnega proteina (CRP) in mioglobina. Pri treh drugih osebah je prišlo do otekanja stopal, v dveh primerih s parestezijo. Vsi simptomi in nenormalni laboratorijski izvidi so izzveneli brez zdravljenja po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila.

Metformin

Zaradi znatno prevelikega odmerjanja metformina (ali sočasnega tveganja za laktacidozo) lahko pride do laktacidoze, ki je urgentno stanje in zahteva bolnišnično zdravljenje.

Obravnava

Hemodializa je najučinkovitejši način odstranjevanja metformina. Vendar pa vildagliptina ni mogoče odstraniti s hemodializo, je pa mogoče s hemodializo odstraniti njegov glavni presnovek (LAY 151). Priporočeno je podporno zdravljenje.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD08

Mehanizem delovanja

Zdravilo Agnis Combi je kombinacija dveh antihyperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih z diabetesom tipa 2: vildagliptina iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov.

Vildagliptin iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov je močan in selektiven zaviralec dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Metformin deluje predvsem tako, da zmanjšuje endogeno tvorbo glukoze v jetrih.

Farmakodinamični učinki

Vildagliptin

Vildagliptin deluje predvsem z zaviranjem DPP-4, encima, ki je odgovoren za razgradnjo hormonov inkretinov GLP-1 (glukagonu podoben peptid 1) in GIP (od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid).

Uporaba vildagliptina povzroči hitro in popolno zaviranje delovanja DPP-4, kar povzroča zvišanje endogenih koncentracij hormonov inkretinov GLP-1 in GIP na tešče in po obroku.

Z zviševanjem endogenih koncentracij hormonov inkretinov vildagliptin okrepi občutljivost celic beta za glukozo, kar izboljša od glukoze odvisno izločanje insulina. Zdravljenje z vildagliptinom v odmerkih 50-100 mg dnevno je pri bolnikih z diabetesom tipa 2 pomembno izboljšalo vrednosti kazalcev delovanja beta celic, vključno z modelom ocene homeostaze HOMA- β , razmerjem med proinsulinom in insulinom ter merjenjem odzivnosti beta celic po obroku s pogostim vzorčenjem. Pri osebah brez diabetesa (z normalnimi koncentracijami glukoze v krvi) vildagliptin ne spodbuja izločanja insulina in ne znižuje koncentracije glukoze.

Z zviševanjem endogenih koncentracij GLP-1 vildagliptin okrepi tudi občutljivost celic alfa za glukozo, kar povzroči ustrežnejše izločanje glukagona glede na koncentracijo glukoze. Pri hiperglikemiji zaradi zvišanih koncentracij hormonov inkretinov pride do dodatnega zvišanja razmerja insulin/glukagon, kar povzroči zmanjšanje tvorbe glukoze v jetrih na tešče in po obroku, to pa zniža koncentracije glukoze v krvi.

Pri zdravljenju z vildagliptinom niso opažali počasnejšega praznjenja želodca, kar je sicer znan učinek pri zvišanih koncentracijah GLP-1.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja sekrecije insulina in zato ne povzroča hipoglikemije ali povečanja telesne mase.

Metformin lahko deluje na zniževanje glukoze v krvi na tri načine:

- zmanjšuje tvorbo glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo;
- v mišicah nekoliko poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena, poleg tega pa povečuje transportno zmožnost specifičnih vrst membranskih glukoznih prenašalcev (GLUT-1 in GLUT-4).

Metformin ima pri ljudeh neodvisno od delovanja na koncentracijo glukoze v krvi ugoden vpliv na presnovo lipidov, kar se je pokazalo pri uporabi terapevtskih odmerkov v srednje dolgih in dolgotrajnih kontroliranih kliničnih študijah. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov v serumu.

V prospektivni randomizirani študiji UKPDS (Britanska prospektivna študija diabetesa - *UK Prospective Diabetes Study*) so ugotovili dolgoročno koristnost intenzivnega uravnavanja koncentracije glukoze pri diabetesu tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili

zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli diabetični zaplet v skupini z metforminom (29,8 dogodkov/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodkov/1.000 bolnikov-let), $p=0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilureo, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodek/1.000 bolnikov-let), $p=0,0034$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano z diabetesom: metformin 7,5 dogodkov /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodkov/1.000 bolnikov-let, $p=0,017$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za splošno umrljivost: skupina z metforminom 13,5

dogodkov/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodkov /1.000 bolnikov-let ($p=0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilureo, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom, 18,9 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p=0,021$);

- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p=0,01$).

Klinična učinkovitost in varnost

Vildagliptin, ki so ga dodajali bolnikom, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji, je po 6-mesečnem zdravljenju povzročil dodatno statistično značilno povprečno znižanje HbA1c v primerjavi s placebom (razlika med skupinama $-0,7$ % za odmerek 50 mg vildagliptina in $-1,1$ % za odmerek 100 mg vildagliptina). Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do znižanja HbA1c za $\geq 0,7$ % od izhodiščne vrednosti, je bil v obeh skupinah s kombinacijo vildagliptina in metformina statistično značilno večji (46 % oziroma 60 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela metformin in placebo (20 %).

V 24-tedenskem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) s pioglitazonom (30 mg enkrat dnevno) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (s povprečnim dnevnim odmerkom 2020 mg). Pri dodajanju vildagliptina metforminu je prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA1c za 0,9 % od izhodiščne vrednosti 8,4 %, pri dodajanju pioglitazona metforminu pa do znižanja za 1,0 %. Pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli pioglitazon, je prišlo do povprečnega povečanja telesne mase za 1,9 kg v primerjavi z povečanjem za 0,3 kg pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli vildagliptin.

V preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so pri primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z glimepiridom (do 6 mg/dan, s povprečnim odmerkom 4,6 mg po 2 letih) pri bolnikih, ki so prejeli metformin (v povprečnem dnevnem odmerku 1894 mg). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA1c za 0,4 %, pri dodajanju glimepirida metforminu pa za 0,5 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA1c 7,3 %.. Pri uporabi vildagliptina je prišlo do zmanjšanja telesne mase za 0,2 kg, pri uporabi glimepirida pa do povečanja za 1,6 kg. V skupini z vildagliptinom je bila incidenca hipoglikemije bistveno nižja (1,7 %) kot v skupini z glimepiridom (16,2 %). Po določenem času v študiji (po 2 letih) je bila v obeh skupinah vrednost HbA1c podobna izhodiščni, medtem ko je telesna masa ostala spremenjena, obdržale pa so se tudi spremembe glede hipoglikemij.

V preskušanju, ki je trajalo 52 tednov, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z gliklazidom (v povprečnem dnevnem odmerku 229,5 mg) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (z izhodiščnim odmerkom metformina 1928 mg/dan). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA1c za 0,81 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA1c je bila 8,4 %), pri dodajanju gliklazida metforminu pa za 0,85 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA1c je bila 8,5 %); pri tem so s statistično značilnostjo potrdili enakovrednost (95% IZ $-0,11 - 0,20$). Pri uporabi vildagliptina je prišlo do povečanja telesne mase za 0,1 kg v primerjavi s povečanjem telesne mase za 1,4 kg pri uporabi gliklazida.

V preskušanju, ki je trajalo 24 tednov, so pri bolnikih, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, ocenjevali učinkovitost začetnega zdravljenja s fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina (odmerek so postopno titrirali do 50 mg/500 mg dvakrat na dan ali do 50 mg/1000 mg dvakrat na dan). Odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrat na dan je

znižal vrednost HbA1c za 1,82 %, odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrat na dan za 1,61 %, metformin 1000 mg dvakrat na dan za 1,36 % in vildagliptin 50 mg dvakrat na dan za 1,09 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA1c 8,6 %. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA1c $\geq 10,0\%$ so opazali večje znižanje vrednosti HbA1c.

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 318 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z metforminom (v odmerku ≥ 1500 mg na dan) in glimepiridom (v odmerku ≥ 4 mg na dan). Vildagliptin je v kombinaciji z metforminom in glimepiridom statistično značilno znižal vrednost HbA1c v primerjavi s placebom. Povprečno znižanje vrednosti HbA1c od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % je z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,76 %.

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 449 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji s stabilnim odmerkom bazalnega ali dvofaznega insulina (v povprečnem dnevnem odmerku 41 enot) in s sočasno uporabo metformina (N=276) ali brez sočasne uporabe metformina (N=173). Vildagliptin je v kombinaciji z insulinom statistično značilno znižal vrednost HbA1c v primerjavi s placebom. V celotni populaciji je povprečno znižanje vrednosti HbA1c od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,72 %. V podskupini bolnikov, ki so prejeli insulin in sočasno metformin, je povprečno znižanje vrednosti HbA1c z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,63 %, v skupini brez sočasne uporabe metformina pa 0,84 %. V celotni populaciji je bila pogostnost hipoglikemije v skupini z vildagliptinom 8,4 %, v skupini s placebom pa 7,2 %. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, ni prišlo dopovečanja telesne mase (+ 0,2 kg), pri tistih, ki so prejeli placebo, pa je prišlo do zmanjšanja telesne mase (- 0,7 kg).

V drugi 24-tedenski študiji pri bolnikih z napredujočim diabetesom tipa 2, ki ni bil ustrezno urejen z insulinom (kratkodelujočim in dolgodelujočim, s povprečnim odmerkom insulina 80 i.e. na dan), je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA1c pri dodatku vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) statistično značilno večje kot pri uporabi placeba poleg insulina (0,5 % v primerjavi z 0,2 %). Pogostnost hipoglikemij je bila manjša v skupini z vildagliptinom kot v skupini s placebom (22,9 % v primerjavi z 29,6 %).

Kardiovaskularno tveganje

Izvedli so metaanalizo podatkov o dogodkih, ki so jih neodvisno in prospektivno ocenili kot kardiovaskularne v 37 kliničnih študijah faze III in IV z monoterapijo in s kombinacijo zdravil, ki so trajale do več kot 2 leti (s povprečnim trajanjem izpostavljenosti vildagliptinu 50 tednov, primerjalnim zdravilom pa 49 tednov). Rezultati te metaanalize so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom ni povezano z večjim kardiovaskularnim tveganjem kot zdravljenje s primerjalnimi zdravili. Rezultati pri sestavljenem cilju opazovanja, ki je obsegal dogodke, ocenjene kot pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - *major adverse cardiovascular events*), ki vključujejo akutni miokardni infarkt, možgansko kap ali kardiovaskularno smrt, so bili pri uporabi vildagliptina podobni kot pri uporabi aktivnih primerjalnih zdravil oziroma placeba [razmerje tveganj po Mantel-Haenszelovi metodi (M-H RR) 0,82 (95-odstotni interval zaupanja 0,61-1,11)]. Do pomembnega neželenega kardiovaskularnega dogodka je prišlo pri 83 od 9.599 (0,86 %) bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 85 od 7.102 (1,20 %) bolnikov, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil. Pri ocenjevanju posameznih kategorij pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri nobeni niso odkrili povečanja tveganja (razmerje M-H RR je bilo podobno). O potrjenih dogodkih v povezavi s srčnim popuščanjem, ki so bili opredeljeni kot srčno popuščanje, zaradi katerega mora biti bolnik sprejet v bolnišnico, ali pojav srčnega popuščanja na novo, so poročali pri 41 (0,43 %)

bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 32 (0,45 %) bolnikov, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil, z razmerjem M-H RR 1,08 (95-odstotni interval zaupanja 0,68-1,70).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vildagliptinom v kombinaciji z metforminom za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vildagliptin/metformin

Absorpcija

Za fiksno kombinacijo vildagliptina in metforminijevega klorida so dokazali bioekvivalenco treh jakosti (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg in 50 mg/1000 mg) s kombinacijo ločenih tablet vildagliptina in metforminijevega klorida v skladnih odmerkih.

Hrana ne vpliva na obseg in hitrost absorpcije vildagliptina iz vildagliptina/metformina. Hitrost in obseg absorpcije metformina iz fiksne kombinacije vildagliptina in metforminijevega klorida 50 mg/1000 mg pa sta bili pri jemanju s hrano zmanjšani, kar se je odražalo na znižanju C_{max} za 26 %, zmanjšanju AUC za 7 % in na podaljšanem T_{max} (2,0 do 4,0 ure).

Naslednje trditve opisujejo farmakokinetične lastnosti posameznih učinkovin vildagliptina in metformina.

Vildagliptin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji na tešče se vildagliptin hitro absorbira in doseže najvišje koncentracije v plazmi po 1,7 ure. Hrana nekoliko podaljša čas do najvišje plazemske koncentracije na 2,5 ure, ne spremeni pa celotne izpostavljenosti zdravilu (AUC). Zaradi uživanja vildagliptina skupaj s hrano se je znižala C_{max} (19 %) v primerjavi z odmerjanjem na tešče. Vendar pa velikost te spremembe ni klinično pomembna, zato se lahko vildagliptin uživa s hrano ali brez nje. Absolutna biološka uporabnost je 85 %.

Porazdelitev

Vildagliptin se v majhni meri veže na proteine v plazmi (9,3 %) in se enakomerno porazdeli med plazmo in eritrocite. Povprečen volumen porazdelitve vildagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji (V_{ss}) je 71 litrov, kar kaže na ekstravaskularno porazdelitev.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja vildagliptina pri človeku je njegova presnova, ki odstrani 69 % odmerka. Glavni presnovek (LAY 151) nima farmakološkega učinka in nastane s hidrolizo ciano skupine ter predstavlja 57 % odmerka, sledi pa mu produkt hidrolize amida (4 % odmerka). Glede na izsledke *in vivo* študije na podganah s pomanjkanjem DPP-4 kaže, da DPP-4 deloma sodeluje pri hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne presnavlja z encimi CYP 450 v zaznavni meri. Glede na to ni pričakovati, da bi na presnovni očistek vildagliptina vplivala sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci in/ali induktorji encimov CYP 450. *In vitro* študije so pokazale, da vildagliptin ne zavira/inducira encimov CYP 450. Zato ni verjetno, da bi vildagliptin vplival na presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo z encimi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP

2D6, CYP 2E1 ali CYP 3A4/5.

Izločanje

Po peroralni aplikaciji s 14C označenega vildagliptina se je približno 85 % odmerka izločilo z urinom, 15 % odmerka pa so našli v blatu. Po peroralni aplikaciji je izločanje nespremenjenega vildagliptina preko ledvic predstavljalo 23 % odmerka. Po intravenski aplikaciji zdravim osebam je znašal celotni plazemski očistek vildagliptina 41 l/h, ledvični očistek pa 13 l/h. Po intravenski aplikaciji je povprečni razpolovni čas izločanja približno 2 uri. Po peroralni aplikaciji je razpolovni čas izločanja približno 3 ure.

Linearnost/Nelinearnost

C_{max} vildagliptina in površina pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij v plazmi (AUC) sta se v okviru terapevtskih odmerkov povečevali približno sorazmerno z velikostjo odmerka.

Značilnosti pri bolnikih

Spol: Med zdravimi moškimi in ženskami v širokem razponu starosti in indeksa telesne mase (ITM) niso opažali klinično pomembnih razlik glede farmakokinetičnih lastnosti vildagliptina. Spol ne vpliva na zaviranje DPP-4 z vildagliptinom.

Starost: V primerjavi z zdravimi mladimi osebami (18-40 let) je bila pri zdravih starejših oseb (≥ 70 let) pri odmerjanju 100 mg enkrat dnevno skupna izpostavljenost vildagliptinu večja za 32 % z 18-odstotnim zvišanjem najvišje koncentracije v plazmi. Vendar te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Starost ne vpliva na inhibicijo DPP-4 z vildagliptinom.

Okvara jeter: Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter (razredi A do C po Child-Pughovi lestvici) ni prišlo do klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti vildagliptinu (največ ~30 %).

Okvara ledvic: Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic je bila izpostavljenost vildagliptinu večja (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %), celotni telesni očistek pa je bil manjši v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic.

Etnična pripadnost: Podatki omejenega obsega nakazujejo, da rasna pripadnost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vildagliptina.

Metformin

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji metformin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po približno 2,5 ure (C_{max}). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500-miligranske tablete metformina približno 50-60 %. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30 %.

Po peroralni aplikaciji je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežejo v 24-48 urah, večinoma pa so nižje od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih najvišje koncentracije metformina v plazmi (C_{max}) niso presegale 4 µg/ml niti pri najvišjih odmerkih.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po aplikaciji odmerka 850 mg je bila najvišja koncentracija v plazmi 40 % nižja, AUC manjša za 25 %, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen tega vpliva ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Povprečni volumen porazdelitve (Vd) je bil v okviru 63-276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Metformin se izloča preko ledvic. Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar nakazuje, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur. Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, to pa povzroča zvišane koncentracije metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na živalih so opravili 13 tednov trajajoče študije s kombinacijo učinkovin v določenem odmerku kombinacije vildagliptina in metformina. Pri tem niso ugotovili nobenega novega toksičnega vpliva, povezanega s kombinacijo učinkovin. Naslednji podatki so izsledki študij, ki so jih izvajali ločeno z vildagliptinom ali metforminom.

Vildagliptin

Pri psih so opazili upočasnjeno prevajanje impulzov v srcu, pri tem je bil odmerek brez učinka 15 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na C_{max}).

Pri miših in podganah so opazili kopičenje penastih alveolarnih makrofagov v pljučih. Pri podganah je bil odmerek brez učinka 25 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na AUC), pri miših pa 750 mg/kg (izpostavljenost, ki je 142-krat večja od izpostavljenosti pri človeku).

Pri psih so opazili gastrointestinalne simptome, zlasti mehko blato, sluzavo blato, drisko in pri višjih odmerkih kri v blatu. Odmerka brez učinka niso ugotovili.

V običajnih testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* vildagliptin ni bil mutagen.

V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah ni bilo nobenih znakov slabše plodnosti, motene sposobnosti razmnoževanja ali motenj zgodnjega razvoja zarodka zaradi vildagliptina. Toksičnost za zarodek in plod so ocenjevali pri podganah in kuncih. Pri podganah so opazili zvišano incidenco valovite deformacije reber v povezavi s parametri zmanjšane telesne mase mater, pri tem je bil odmerek brez učinka 75 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 10-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri kuncih so samo v primerih hude toksičnosti za mater zabeležili zmanjšano telesno maso zarodkov in skeletne različice, ki nakazujejo zaostanke v razvoju, pri tem je bil odmerek brez učinka 50 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri podganah so opravili študijo razvoja pred rojstvom in po njem. Učinke so opazili samo v povezavi s toksičnostjo za mater pri odmerkih ≥ 150 mg/kg, vključevali pa so prehodno zmanjšanje telesne mase in zmanjšano motorično aktivnost v F1 generaciji.

Dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na podganah s peroralnimi odmerki do 900 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je približno 200-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri največjih priporočenih odmerkih). Pri tem niso opazili zvišanih incidenc tumorjev, ki bi jih lahko pripisali

vildagliptinu. Drugo dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na miših s peroralnimi odmerki do 1.000 mg/kg. Opažali so višjo incidenco adenokarcinomov dojke, pri čemer je bil odmerek brez učinka 500 mg/kg (izpostavljenost, ki je 59-krat večja od izpostavljenosti pri človeku), in hemangiosarkomov, pri čemer je bil odmerek brez učinka 100 mg/kg (izpostavljenost, ki je 16-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Ocenjeno je, da zvišana incidenca teh tumorjev pri miših ne predstavlja pomembnega tveganja za ljudi glede na to, da vildagliptin in njegov glavni presnovek nista genotoksična, da je do tumorjev prišlo le pri eni živalski vrsti in glede na visoka razmerja med izpostavljenostmi, pri katerih so tumorje opažali.

V 13-tedenski toksikološki študiji na opicah (vrste javanski makak) so zabeležili kožne spremembe pri odmerkih ≥ 5 mg/kg/dan. Te spremembe so dosledno opažali na udih (rokah, stopalih, uhljih in repu). Pri odmerku 5 mg/kg/dan (kar približno ustreza izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opažali samo mehurčke. Ti so bili reverzibilni kljub nadaljevanju zdravljenja in jih niso spremljale histopatološke nepravilnosti. Pri odmerku ≥ 20 mg/kg/dan (kar približno ustreza 3-kratni izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opažali luskavost in luščenje kože, kraste in ranice na repu z ustreznimi histopatološkimi spremembami. Pri odmerku ≥ 80 mg/kg/dan so opažali nekrotične lezije na repu. Pri opicah, ki so prejemale 160 mg/kg/dan, kožne lezije niso bile reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, nizko substituirana
magnezijev stearat

Obloga za zapiranje

hipromeloza (5 mPas)

Filmska obloga

hipromeloza (5 mPas)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
triacetin
železov oksid, rumen (E172)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot iz oPA/Al/PVC//Al

Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 30 in 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

Hrvaška

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02571/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 4. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.3.2020