SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Indivil Met, 50 mg/850 mg, film tablete
Indivil Met, 50 mg/1000 mg, film tablete

INN: vildagliptin, metformin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Indivil Met, 50 mg/850 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži:

vildagliptin	50 mg
metformin-hidrohlorid	850 mg

Indivil Met, 50 mg/1000 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži:

vildagliptin	50 mg
metformin-hidrohlorid	1000 mg

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Indivil Met, 50 mg/850 mg, film tablete
Ovalna, bikonveksna, žuta film tableta.

Indivil Met, 50 mg/1000 mg, film tablete
Ovalna, bikonveksna, tamno žuta film tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Indivil Met je indikovan u terapiji dijabetes melitusa tip 2:

- Indivil Met je indikovan u terapiji odraslih pacijenata kod kojih se ne može postići zadovoljavajuća kontrola glikemije primjenom oralnog metformina u maksimalno podnošljivoj dozi ili kod pacijenata koji se već liječe kombinacijom odvojenih tableta vildagliptina i metformina
- Indivil Met je indikovan u kombinaciji sa sulfonilureom (tj. trojna kombinovana terapija) kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti kod odraslih pacijenata kod kojih je kontrola s metforminom i sulfonilureom neadekvatna
- Indivil Met je indikovan u trojnoj kombinovanoj terapiji sa insulinom kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti za poboljšanje kontrole glikemije kod odraslih pacijenata kod kojih stabilna doza insulina i metformina ne omogućava odgovarajuću kontrolu glikemije.

4.2. Doziranje i način primjene

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

Doziranje

Odrasli sa normalnom bubrežnom funkcijom (GFR ≥ 90 mL/min)
Doza antihiperglikemijske terapije lijekom Indivil Mettreba da bude individualizovana prema postojećem režimu pacijenta, efikasnosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu od 100 mg vildagliptina. Lečenje lijekom Indivil Met se može započeti sa jačinom film tablete ili od 850 mg/50 mg ili od 1000 mg/50 mg dva puta na dan, kao jedna tableta ujutro i druga uveče.

- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvišoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom:
  Uobičajena početna doza lijeka Indivil Mettreba da bude 50 mg vildagliptina dva puta na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.
- Kod pacijenata koji prelaze sa istovremene primjene vildagliptina i metformina kao odvojenih tableta: lijek Indivil Met je potrebno započeti u dosadašnjim dozama vildagliptina i metformina.
- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnom terapijom, kombinacijom metformina i sulfoniluree:
  Doza lijeka Indivil Met treba da bude 50 mg vildagliptina dva puta na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se lijek Indivil Met primenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom, može se razmotriti niža doza sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.
- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnom kombinovanom terapijom insulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina:
  Doza lijeka Indivil Mettreba da bude 50 mg vildagliptina dva puta na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi.

Nije ustanovljena bezbjednost i efikasnost vildagliptina i metformina kao trojne oralne terapije u kombinaciji sa tiazolidindionom.

Posebne populacije
Starije osobe (≥ 65 godina)
Budući da se metforminom izlučuje putem bubrega, a stariji pacijenti imaju sklonost smanjenju bubrežne funkcije, kod starijih pacijenata koji uzimaju lijek Indivil Mettreba redovno pratiti funkciju bubrega *(vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).*

Oštećenje funkcije bubrega
Brzinu glomerularne filtracije (GFR) treba procijeniti pre početka terapije metforminom i najmanje jednom godišnje poslije toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dalje progresije bubrežnog oštećenja i kod starijih osoba, bubrežnu funkciju treba procenjivati češće, npr. na svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina je najbolje podijeliti u 2-3 dnevne doze. Faktore koji mogu da povećaju rizik od laktatne acidoze *(vidjeti odjeljak 4.4)* treba procijeniti pre razmatranja eventualnog početka terapije metforminom kod pacijenata sa GFR < 60 mL/min.

Ukoliko nije raspoloživa adekvatna jačina lijeka Indivil Met, treba primjeniti pojedinačne komponente umjesto fiksne kombinacije.

GFR mL/min	Metformin	Vildagliptin
60 - 89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Smanjenje doze se može razmotriti u odnosu na smanjenje bubrežne funkcije.	Bez podešavanja doze
45 - 59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza je najviše polovina maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg.
30 - 44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza je najviše polovina maksimalne doze.	

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

< 30	Metformin je kontraindikovan.	

Oštećenje funkcije jetre
Lijek Indivil Met se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa oštećenjem jetre, uključujući one kod kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka terapije bile > 3 vrijednosti gornje granice normale (GGN) *(vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 4.8).*

Pedijatrijska populacija
Lijek Indivil Met se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata (< 18 godina). Bezbjednost i efikasnost lijeka Indivil Metkod djece i adolescenata (< 18 godina) nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni kod djece.

Način primjene
Oralna primena.
Uzimanje lijeka Indivil Met uz obrok ili neposredno poslije njega može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane sa primjenom metformina *(vidjeti odjeljak 5.2).*

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze (kao što su laktatna acidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička prekoma
- Teška bubrežna insuficijencija (GFR < 30 mL/min) *(vidjeti odjeljak 4.4)*
- Akutna stanja koja mogu promeniti funkciju bubrega, kao što su: dehridatacija, teška infekcija, šok, intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava *(vidjeti odjeljak 4.4)*
- Akutna ili hronična bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva, kao što je: srčana ili respiratorna insuficijencija, nedavni infarkt miokarda, šok
- Oštećenje jetre *(vidjeti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8)*
- Akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam
- Dojenje *(vidjeti odjeljak 4.6)*

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Opšta
Lijek Indivil Met nije zamjena za insulin kod pacijenata kojima je potreban insulin i ne smije se primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip I.

Laktatna acidoza
Laktatna acidoza je vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija koja se najčešće javlja usljed akutnog pogoršanja bubrežne funkcije ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Akumulacija metformina se javlja tokom akutnog pogoršanja bubrežne funkcije i povećava rizik od nastanka laktatne acidoze.
U slučajevima dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, febrilnost ili smanjen unos tečnosti), metformin treba privremeno ukinuti i kontaktirati profesionalnog zdravstvenog radnika.
Terapiju lijekovima koji mogu akutno da oštete bubrežnu funkciju (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL) treba započeti uz oprez kod pacijenata koji su na terapiji metforminom. Ostali faktori rizika za nastanak laktatne acidoze su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, nedovoljno kontrolisan dijabetes, ketoacidoza, produžen post/gladovanje i bilo koje stanje povezano s hipoksijom kao i istovremena primena lijekova koji mogu izazvati laktatnu acidozu *(vidjeti odeljke 4.3 i 4.5).*
Pacijente i/ili osobe koje pružaju negu treba informisati o riziku od nastanka laktatne acidoze. Laktatna acidoza se karakteriše acidoznom dispnejom, abdominalnim bolom, grčevima u mišićima, astenijom i hipotermijom praćenu komom. Ukoliko je suspektno da se ovi simptomi mogu javiti, pacijent treba da prestane sa uzimanjem metformina i odmah zatraži medicinsku intervenciju. Dijagnostički laboratorijski nalazi su smanjen pH krvi (<7,35), povećani nivoi laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anjonski zjap i odnos laktati/piruvati.

Primjena jodnih kontrastnih sredstava
Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava može dovesti do kontrastom indukovane nefropatije, koja kao posljedicu ima akumulaciju metformina i povećan rizik od laktatne acidoze. Sa primjenom metformina treba prestati prije ili za vrijeme pregleda i ne treba ga primjenjivati 48 sati

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

nakon toga, i tada samo ako je urađena ponovna procena funkcije bubrega i utvrđeno da je ona normalna *(vidjeti odeljke 4.2 i 4.5).*

Bubrežna funkcija
Glomerularnu filtraciju treba procijeniti prije početka terapije i kasnije redovno *(vidjeti odjeljak 4.2).* Metformin je kontraindikovan kod pacijenata sa vrednostima GFR < 30 mL/min i njegovu primjenu treba privremeno obustaviti u slučaju prisustva stanja koja menjaju funkciju bubrega *(vidjeti odjeljak 4.3).*

Oštećenje funkcije jetre
Pacijente sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući one sa vrijednostima ALT ili AST > 3 puta u odnosu na gornju granicu uobičajenih vrijednosti, ne treba liječiti lijekom Indivil Met*(vidjeti odeljke 4.2, 4.3 i 4.8).*

Praćenje enzima jetre
Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja funkcije jetre (uključujući hepatitis) pri primjeni vildagliptina. U tim slučajevima pacijenti su bili bez simptoma i kliničkih posledica, a testovi funkcije jetre su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove funkcije jetre treba uraditi prije početka terapije kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Funkciju jetre treba pratiti tokom liječenja lijekom Indivil Met u razmacima od 3 mjeseca tokom prve prve godine liječenja i povremeno nakon toga. Pacijente kod kojih se pojave povišene vrijednosti transaminaza treba pratiti sprovođenjem druge procene funkcije jetre u cilju potvrde nalaza pa nakon toga kontrolisati čestim testovima funkcije jetre sve dok se neuobičajene vrijednosti ne vrate na normalu. Ako povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a ostanu na nivou 3 puta veće od gornjih granica uobičajenih vrijednosti ili veće, preporučuje se prekid terapije lijekom Indivil Met. Kod pacijenata kod kojih se pojavi žutica ili drugi znaci koji upućuju na poremećaj funkcije jetre treba prekinuti liječenje lijekom Indivil Met.

Nakon prekida terapije lijekom Indivil Met i normalizacije testova funkcije jetre, terapiju lijekom Indivil Met ne treba ponovo započinjati.

Poremećaji na nivou kože
U pretkliničkim toksikološkim ispitivanjima sa vildagliptinom zabilježene su kožne lezije, uključujući pojavu plikova i ulceracija na ekstremitetima majmuna *(vidjeti odjeljak 5.3).* Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidenca kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo kod pacijenata sa dijabetičkim komplikacijama na koži. Zbog toga se, sprovodeći rutinsku negu dijabetičkog pacijenta, preporučuje praćenje kožnih promena, kao što je pojava plikova ili ulceracija.

Akutni pankreatitis
Primjena vildagliptina je povezana sa rizikom od nastanka akutnog pankreatitisa. Pacijente treba obavijestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa.

Ako postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati sa uzimanjem vildagliptina, ako je akutni pankreatitis potvrđen, ne treba ponovo uzimati vildagliptin. Treba biti oprezan kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u anamnezi.

Hipoglikemija
Poznato je da sulfoniluree izazivaju hipoglikemiju. Pacijenti koji primaju vildagliptin u kombinaciji sa sulfonilureom mogu biti izloženi riziku od hipoglikemije. Prema tome, može se razmotriti primjena niže doze sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Hirurški zahvat
Obzirom da lijek Indivil Metsadrži metformin, liječenje se mora prekinuti 48 sati prije planiranog hirurškog zahvata u opštoj anesteziji i obično se ne smije ponovo započinjati pre isteka 48 sati nakon operativnog zahvata.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija za lijek koji sadrži vildagliptin i metformin. Slijedeći navodi odražavaju informacije dostupne za svaku pojedinačnu aktivnu supstancu.

Vildagliptin

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije sa lijekovima sa kojima se istovremeno primenjuje. S obzirom da vildagliptin nije supstrat enzima citohroma P (CYP) 450 i ne inhibira niti indukuje CYP 450 enzime, nije vjerovatno da će ući u interakciju sa aktivnim supstancama koje su supstrati, inhibitori ili induktori tih enzima.

Rezultati kliničkih ispitivanja sprovedenih sa oralnim antidijabeticima pioglitazinom, metforminom i gliburidom u kombinaciji sa vildagliptinom nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije u ciljnoj populaciji.

Ispitivanja interakcija među lijekovima sa digoksinom (P-glikoproteinski supstrat) i varfarinom (CYP2C9 supstrat) na zdravim ispitanicima nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istovremene primjene sa vildagliptinom.

Ispitivanja interakcija među lijekovima kod zdravih ispitanika sprovedena su sa amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim ispitivanjima nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije poslije istovremene sa vildagliptinom. Ovo, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

Istovremena primjena sa ACE inhibitorima
Postoji povećan rizik od nastanka angioedema kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitore *(vidjeti odjeljak 4.8).*
Kao i sa drugim antidijabetičkim lijekovima, hipoglikemijski efekat vildagliptina može biti smanjen efektom nekih lijekova, uključujući tiazidne diuretike, kortikosteroide, lijekove sa dejstvom tiroidnih hormona i simpatomimetika.

Metformin

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol
Intoksikacija alkoholom je udružena sa povećanim rizikom od pojave laktatne acidoze, posebno u slučajevima posta/gladovanja, malnutricije ili oštećenja jetre.

Jodna kontrastna sredstva
Sa primenom metformina treba prestati prije ili za vrijeme pregleda i ne treba ga primjenjivati 48 sati nakon toga, i tada samo ako je urađena ponovna procjena funkcije bubrega i utvrđeno da je ona normalna *(vidjeti odeljke 4.2 i 4.4).*

Katjonske aktivne supstance
Katjonske aktivne supstance koje se eliminišu renalnom tubularnom sekrecijom (npr. cimetidin) mogu interreagovati sa metforminom putem kompeticije za zajedničke renalne tubularne transportne sisteme i tako odložiti eliminaciju metformina, što može povećati rizik od nastanka laktatne acidoze. Studija na zdravim dobrovoljcima je pokazala da je cimetidin, primenjen u dozi od 400 mg, dva puta na dan, povećao sistemsku izloženost (AUC) za 50%. Prema tome, pažljivi nadzor kontrole glikemije, podešavanje doze u okviru preporučenog doziranja i promjene u antidijabetičnoj terapiji treba razmotriti kada se katjonski lijekovi, koji se eliminišu putem renalne tubularne sekrecije, primjenjuju istovremeno *(vidjeti odjeljak 4.4).*

Kombinacije koje treba primenjivati sa oprezom
Neki lijekovi mogu negativno da utiču na bubrežnu funkciju što može da poveća rizik od laktatne acidoze npr. NSAIL, uključujući selijektivne inhibitore ciklooksigenaze II (COX II inhibitori), ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kada se započinje terapija ovim lijekovima ili primenjuju istovremeno u kombinaciji sa metforminom, pažljivi nadzor renalne funkcije je neophodan.

Glukokortikoidi, beta-2-agonisti i diuretici posjeduju intrinsičko hiperglikemijsko dejstvo. Pacijenti se moraju infomisati i češće im se kontrolisati glukoza u krvi, posebno na početku liječenja. Ako je potrebno, dozu lijeka Indivil Met treba prilagoditi za vrijeme istovremene primjene i poslije njenog završetka.

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) mogu sniziti koncentraciju glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tokom terapije sa drugim lijekom i poslije njenog završetka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka koji sadrži vildagliptin i metformin kod trudnica. Ispitivanja vildagliptina na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama. Ispitivanja metformina na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja vildagliptina i metformina na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je toksični efekat na fetus dokazan pri dozama toksičnim za majku *(vidjeti odjeljak 5.3).* Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lijek ne treba primjenjivati u toku trudnoće.

Dojenje
Ispitivanja na životinjama su pokazala da se i metformin i vildagliptin izlučuju putem mlijeka. Nije poznato da li se vildagliptin izlučuje u humano mlijeko, ali se metformin izlučuje u malim količinama u humano mlijeko. Zbog mogućeg rizika od hipoglikemije kod novorođenčeta, povezanog sa sa primjenom metformina, kao i zbog nedovoljno podataka kod ljudi vezanih za vildagliptin, lijek se ne smije primjenjivati tokom dojenja *(vidjeti odjeljak 4.3).*

Plodnost
Nisu sprovedena ispitivanja o dejstvu lijeka koji sadrži vildagliptin i metformin na plodnost kod ljudi *(vidjeti odjeljak 5.3).*

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o dejstvu na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijenti koji osjete vrtoglavicu kao neželjeno dejstvo treba da izbegavaju upravljanje vozilima i upravljanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Nisu sprovedena terapijska klinička ispitivanja fiksnom kombinacijom vildagliptin/metformin. Podaci, prikazani u nastavku se odnose na istovremenu primjenu vildagliptina i metformina kada je vildagliptin dodat metforminu. Ne postoje ispitivanja u kojima je metformin dodat vildagliptinu.

Sažetak bezbjednosnog profila
Većina neželjenih reakcija je bila blaga i prolazna i nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između neželjenih dejstava i starosne dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze.

Rijetki slučajevi poremećaja funkcije jetre (uključujući hepatitis) su primjenjeni nakon primjene vildagliptina. U tim slučajevima pacijenti su generalno bili bez simptoma i kliničkih posledica, a funkcija jetre se vratila na normalu nakon prekida liječenja. U podacima iz kontrolisanih ispitivanja monoterapije i ispitivanja lijeka kao dodatne terapije u trajanju do 24 nedelje, incidenca povećanja ALT ili AST ≥ 3 puta gornja granica normalnih vrednosti (klasifikovano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna merenja ili na završnoj poseti tokom lečenja) bila je 0,2% za 50 mg vildagliptina jednom dnevno, 0,3% za 50 mg vildagliptina 2 puta na dan i 0,2% za sve lijekove. Ova povišenja transaminaza su generalno bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana sa holestazom ili žuticom.

Kod pacijenata na vildagliptinu zabilježeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom kao u kontrolnim grupama. Veći procenat slučajeva je zabilježen kada se vildagliptin davao u kombinaciji sa ACE inhibitorom. Većina događaja je bila blagog intenziteta i povukla se tokom daljeg liječenja vildagliptinom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjene reakcije zabilježene kod pacijenata koji su primali vildagliptin u dvostruko slijepim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su ispod prema klasifikaciji organskih sistema i apsolutnoj učestalosti. Neželjene reakcije prikazana u Tabeli 5 se zasnivaju na infomacijama

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

dostupnim iz Sažetka karakteristika lijeka za metformin dostupnog u EU. Učestalost se definiše kao veoma česta (≥ 1/10), česta (≥ 1/100 i < 1/10), povremena (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetka (≥ 1/10000 i < 1/1000), veoma rijetka (< 1/10000), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti iz dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1 Neželjene reakcije zabilježene kod pacijenata koji su primali 100 mg vildagliptina na dan kao dodatak metforminu u poređenju sa placebom uz metformin u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=208)

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	Hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Tremor
Često	Glavobolja
Često	Vrtoglavica
Povremeno	Zamor
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina

Opis odabranih neželjenih reakcija
U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina na dan uz metformin nije zabilježeno povlačenje iz ispitivanja zbog neželjenih reakcija niti u grupi liječenoj sa 100 mg vildagliptina na dan uz metformin, niti u grupi na placebu uz metformin.

U kliničkim ispitivanjima incidenca hipoglikemije je bila česta kod pacijenata koji su primali vildagliptin u kombinaciji sa metforminom (1%) i povremena kod pacijenata koji su primali placebo uz metformin (0,4%). U grupi pacijenata koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkim ispitivanjima tjelesna masa se nije mijenjala od početne vrijednosti kada je 100 mg vildagliptina na dan dodato metforminu (+ 0,2 kg za vildagliptin odnosno – 1,0 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala više od 2 godine nisu pokazala dodatne bezbjednosne signale ili nepredviđene rizike kada je vildagliptin bio dodat metformin.

Kombinacija sa sulfonilureom

Tabela 2 Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata koji su primali 50 mg vildagliptina dva puta na dan u kombinaciji s metforminom i sulfonilureom (N=157)

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	Hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Vrtoglavica, tremor
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Hiperhidroza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Astenija

Opis odabranih neželjenih reakcija
Nije bilo povlačenja iz ispitivanja usljed prijavljenih neželjenih reakcija u grupi koja je primala terapiju vildagliptin + metformin + glimepirid u odnosu na 0,6% u grupi koja je primala terapiju placebo + metformin +glimepirid.

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

Incidenca hipoglikemije je bila česta u obe grupe ispitanika (5,1% u grupi koja je primala vildagliptin + metformin + glimepirid u odnosu na 1,9% u grupi koja je primala placebo + metformin + glimepirid). U grupi lečenoj vildagliptinom prijavljen je jedan ozbiljni hipoglikemijski događaj.

Na kraju ispitivanja efekat na srednju vrijednost tjelesne mase bio je neutralan (+0,6 kg u grupi liječenoj vildagliptinom i -0,1 kg u grupi liječenoj placebom).

Kombinacija sa insulinom

Tabela 3 Neželjene reakcije zabilježene kod pacijenata koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji sa insulinom (sa ili bez metformina) u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=371)

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	Sniženje glukoze u krvi
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja, jeza
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina, gastroezofagealna refluksna bolest
Povremeno	Dijareja, flatulencija

Opis odabranih neželjenih reakcija
U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao vildagliptin 50 mg dva puta na dan u kombinaciji sa insulinom, sa ili bez istovremene terapije sa metforminom, ukupna incidenca prekida liječenja usljed neželjenih reakcija je bila 0,3% u grupi liječenoj vildagliptinom, dok u grupi koja je primala placebo nije bilo prekida terapije.

Incidenca hipoglikemije bila je slična u obe grupe ispitanika (14,0% u grupi na vildagliptinu u odnosu na 16,4% u grupi na placebu). Dva pacijenta prijavila su teške hipoglikemijske događaje u grupi liječenoj vildagliptinom, a 6 pacijenata u grupi liječenoj placebom.

Na kraju ispitivanja efekat na srednju vrijednost tjelesne mase bio je neutralan (promena od + 0,6 kg u odnosu na početnu vrijednost u grupi liječenoj vildagliptinom, dok u grupi liječenoj placebom nije bilo promjene tjelesne mase).

Dodatne informacije za pojedine aktivne supstance fiksne kombinacije

Vildagliptin

Tabela 4 Neželjene reakcije zabilježene kod pacijenata koji su primali 100 mg vildagliptina na dan kao monoterapija u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=1855)

Infekcije i infestacije	
Veoma rijetko	Infekcija gornjih disajnih puteva
Veoma rijetko	Nazofaringitis
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	Hipoglikemija
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Vrtoglavica
Povremeno	Glavobolja
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	Periferni edem
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremeno	Opstipacija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Povremeno	Artralgija

Opis odabranih neželjenih reakcija
Ukupna incidenca povlačenja iz kontrolisanih ispitivanja monoterapije zbog neželjenih dejstava nije bila veća kod pacijenata koji su lečeni vildagliptinom u dozama od 100 mg na dan (0,3%), u odnosu na pacijente koji su primali placebo (0,6%) ili komparator (0,5%).

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

U komparativnim kontrolisanim ispitivanjima monoterapije hipoglikemije je bila povremena, a zabilježena je u 0,4% (7 od 1855) pacijenata liječenih sa 100 mg vildagliptina na dan, u odnosu na 0,2% (2 od 1082) pacijenata u grupama liječenim aktivnim komapratorom ili placebom, pri čemu nisu zabilježeni ozbiljni ili teški događaji.

U kliničkim ispitivanjima tjelesna masa se nije mijenjala od početne vrijednosti kada se 100 mg vildagliptina na dan primjenjivalo kao monoterapija (-0,3 kg za vildagliptin odnosno -1,3 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala do 2 godine nisu pokazala dodatne bezbjednosne signale ili nepredviđene rizike pri primjeni vildagliptina kao monoterapije.

Metformin

Tabela 5 Neželjene reakcije metformina

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma rijetko	Smanjena resorpcija vitamina B_{12} i laktatna acidoza
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Metalni ukus
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Mučnina, povraćanje, dijareja, bol u trbuhu i gubitak apetita
Hepatobilijarni poremećaji	
Veoma rijetko	Neuobičajene vrednosti testova funkcije jetre ili hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma rijetko	Kožne reakcije kao što je eritem, pruritus i urtikarija
Smanjena resorpcija vitamina B_{12} uz sniženje koncentracije u serumu je veoma rijetko zabeležena kod pacijenata koji su dugotrajno lečeni metforminom. Preporučuje se da se mogućnost ove etiologije uzme u obzir kod pacijenata koji ima megaloblastnu anemiju. *Prijavljeni su izolovani slučajevi neuobičajenih vrednosti testova funkcije jetre ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka primene metformina.*	

Gastrointestinalni poremećaji se javljaju najčešće u početku lečenja i spontano se povlače u većini slučajeva. Kako bi se sprečila njihova pojava, preporučuje se primena metformina u 2 dnevne doze tokom ili posle obroka. Blago povećavanje doze može takođe poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Postmarketinško iskustvo

Tabela 6 Postmarketinške neželjene reakcije

Gastrointestinalni poremećaji	
Nepoznato	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	Hepatitis (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka) Neuobičajene vrednosti testova funkcije jetre (reverzibilni po prekidu uzimanja lijeka)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mialgija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Urtikarija Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju lijekom Indivil Met.

Vildagliptin

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

Simptomi
Informacije o mogućim simptomima predoziranja vildagliptinom su dobijene iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze kod zdravih ispitanika koji su uzimali vildagliptin tokom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se 3 slučaja bolova u mišićima i pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, groznice, edema i prolazno povećanje koncentracije lipaze. Pri dozi od 600 mg kod jednog ispitanika došlo je do edema stopala i šaka i porasta koncentracije kreatin fosfokinaze (CPK), AST, C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. Kod tri druga ispitanika došlo je do edema stopala, sa parestezijom u 2 slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi simptomi i neuobičajene vrednosti laboratorijskih testova su se povukli bez lečenja.

Metformin

Znatno predoziranje metforminom (ili istovremeno prisutan rizik za razvoj laktatne acidoze) može dovesti do pojave laktatne acidoze, što predstavlja medicinski hitno stanje i mora se lečiti u bolnici.

Terapija
Najefikasnija metoda uklanjanja metformina je hemodijaliza. Međutim, vildagliptin se ne može ukloniti hemodijalizom iako se njegov glavni metabolit hidrolize (LAY 151) može. Preporučuje se suportivno lečenje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici), kombinacije lijekova koje snižavaju glukozu u krvi za oralnu primenu

ATC šifra: A10BD08

Mehanizam dejstva
Lijek Indivil Metsadrži kombinaciju dva antihiperglikemijska lijeka sa komplementarnim mehanizmima delovanja za poboljšanje kontrole glikemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2: vildagliptin,

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

pripadnik grupe stimulatora Langerhansovih ostrvaca i metformin-hidrohlorid, pripadnik grupe bigvanidina.

Vildagliptin, pripadnik grupe stimulatora Langerhansovih ostrvaca pankreasa, jak je i selijektivni inhibitor dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4). Metformin prvenstveno deluje smanjenjem endogene hepatičke produkcije glukoze.

Farmakodinamski efekti

Vildagliptin

Vildagliptin primarno deluje inhibirajući DPP-4, enzim koji je odgovoran za razgradnju inkretinskih hormona GLP-1 (glukagon sličan peptid) i GIP (insulinotropni polipeptid zavisan od glukoze).

Primena vildagliptina rezultuje brzom i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4 koja dovodi do povišene endogene koncentracije inkretinskih hormona GLP-1 i GIP natašte i postprandijalno.

Povećanjem endogene koncentracije ovih inkretinskih hormona vildagliptin povećava osetljivost beta ćelija na glukozu, što rezultuje poboljšanjem sekrecije insulina koja zavisi od glukoze. Lečenje vildagliptinom u dozi od 50 mg do 100 mg na dan kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta ćelija, uključujući HOMA-ß (engl. *Homeostasis Model Assessment-ß*), odnos proinsulina prema insulinu i pokazatelje odgovora beta ćelija na osnovu često uzimanih uzoraka testa tolerancije hrane. Kod pojedinaca koji nisu dijabetičari (normalne vrednosti glukoze), vildagliptin ne stimuliše sekreciju insulina, niti snižava koncentraciju glukoze.

Povišenjem koncentracije endogenog GLP-1, vildagliptin takođe povećava osjetljivost alfa ćelija na glukozu što rezultuje prikladnijom sekrecijom glukagona s obzirom na koncentraciju glukoze.

Pojačani porast odnosa insulina/glukagona tokom hiperglikemije usled povišenih koncentracija inkretinskih hormona rezultuje smanjenjem produkcije glukoze u jetri natašte i postprandijalno, što dovodi do smanjene glikemije.

Pri liječenju vildagliptinom nije zapažen poznati učinak odloženog pražnjenja želuca usljed povišene koncentracije GLP-1.

Metformin

Metformin je bigvanidin sa antihiperglikemijskim efektom koji smanjuje i bazalni i postprandijalni nivo glukoze u plazmi. Ne stimuliše lučenje insulina te tako ne dovodi do hipoglikemije ili povećanja tjelesne mase.

Metformin može vršiti svoj efekat na smanjenje glukoze putem tri mehanizma:
- smanjenjem hepatičke produkcije glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišićima umjerenim povećanjem osjetljivosti na insulin, poboljšavajući periferno preuzimanje i korišćenje glukoze;
- odlaganjem intestinalne resorpcije glukoze.

Metformin stimuliše intracelularnu sintezu glikogena delujući na glikogen sintazu i povećava prenosni kapacitet specifičnih tipova membranskih transportera za glukozu (GLUT-1 i GLUT-4).

Metformin ima korisne efekte na metabolizam lipida kod ljudi, nezavisno od efekta na glikemiju. To je dokazano pri primjeni terapijske doze u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja: metformin smanjuje koncentraciju ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida u serumu.

Prospektivno randomizovano ispitivanje UKPDS (*UK Prospective Diabetic Study*) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u dijabetes melitusu tip 2. Analiza rezultata kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom lečenih metforminom nakon neuspeha lečenja samo dijetom je pokazala:
- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetičku komplikaciju u grupi liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u poređenju sa grupom pacijenata koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 pacijent-godina), p=0,0023, i u poređenju sa grupama

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

lečenim kombinacijom uz sulfonilureu i monoterapijom insulinom (40,1 događaja/1000 pacijent/godina), p=0,0034
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od mortaliteta povezanog sa šećernom bolešću: metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina, p=0,017;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja/1000 pacijent-godina u poređenju sa grupom koja je liječena samo dijetom 20,6 događaja/1000 pacijent-godina (p=0,011) i u poređenju sa grupama lečenim kombinacijom uz sulfonilureu i monoterapijom insulinom (18,9 događaja/1000 pacijent-godina (p=0,021));
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 pacijent-godina (p=0,01).

Klinička efikasnost i bezbjednost

Dodatak vildagliptina pacijentima kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije uprkos monoterapiji metforminom rezultovao je nakon 6-mjesečnog liječenja dodatnom statistički značajnom srednjom vrednošću smanjenja HbA_{1c} u poređenju sa placebom (razlika između grupa od -0,7% do – 1,1% za vildagliptin u dozi od 50 mg i 100 mg). Procenat pacijenata koji su postigli smanjenje HbA_{1c} ≥ 0,7% u odnosu na početnu vrednost bio je statistički značajno veći u obe grupe koje su primale vildagliptin uz metfomin (46% odnosno 60%) u odnosu na grupu koja je primala metformin uz placebo (20%).

U ispitivanju koje je trajalo 24 nedelje upoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) sa pioglitazonom (30 mg jednom dnevno) kod pacijenata kod kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja sniženja HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatak vildagliptina metforminu i – 1,0% uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrednost dobitka na telesnoj masi od +1,9 kg bila je zapažena kod pacijenata koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u poređenju sa + 0,3 kg kod onih pacijenata koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine upoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) sa glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) kod pacijenata liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bile su – 0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 7,3%. Promjena tjelesne mase uz vildagliptin bila je – 0,2 kg u odnosu na + 1,6 kg uz glimepirid. Incidenca hipoglikemije bila je značajno manja u grupi koja je liječena vildagliptinom (1,7%) nego u grupi koja je liječena glimepiridom (16,2%). Na krajnjem ishodu ispitivanja (2 godine) vrednost HbA_{1c} je bila slična početnim vrijednostima u obe terapijske grupe uz očuvane promjene u tjelesnoj masi i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanjima koje je trajalo 52 nedelje upoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) sa gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) kod pacijenata kod kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila su – 0,81% uz dodatak vildagliptina metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,4%) i -0,85% uz dodatak gliklazida metforminu (srednja početna vrednost HbA_{1c} 8,5%). Postignuta je statistički značajna neinferiornost (95% CI -0,11 -0,20). Promjena tjelesne mase uz vildagliptin je bila +0,1 kg u poređenju sa dobitkom na tjelesnoj masi od + 1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 nedelje procijenjena je efikasnost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije kod pacijenata koji do tada nisu primili lijekove za terapiju šećerne bolesti. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan dovela je do smanjenja HbA_{1c} za -1,61% metformin 1000 mg dva puta na dan za – 1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za – 1,09% od početne srednje vrednosti HbA_{1c} od 8,6%. Uočeno je veće sniženje HbA_{1c} kod pacijenata sa početnom vrijednosti ≥ 10,0%.

Randomizovano, dvostruko slijepo, placebom kontrolisano ispitivanje koje je trajalo 24 nedelje, sprovedeno je sa 318 pacijenata radi procjene efikasnosti i bezbjednosti primjene vildagliptina (50 mg dva puta na dan) u kombinaciji sa metforminom (≥ 1500 mg na dan) i glimepiridom (≥ 4 mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji sa metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA_{1c} u poređenju sa placebom. Srednja vrednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrednosti HbA_{1c} od 8,8% bila je – 0,76%.

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

Randomizovano, dvostruko slijepo, placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 24 nedelje, sprovedeno je sa 449 pacijenata radi procjene efikasnosti i bezbjednosti primjene vildagliptina (50 mg dva puta na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili mešavinom premiksovanog insulina prethodno doziranog insulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istovremenu primjenu metformina (N=276) ili bez istovremene primene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji sa insulinom značajno je snizio HbA_{1c} u poređenju sa placebom. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA_{1c} 8,8% bilo je -0,72%.

U podgrupama liječenim insulinom sa ili bez istovremene primjene metformina prosečno sniženje HbA_{1c}, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je – 0,63% odnosno – 0,84%. Incidenca hipoglikemije u ukupnoj populaciji je bila 8,45 u grupi liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u grupi liječenoj placebom. Kod pacijenata koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne mase (+ 0,2 kg), dok je kod onih pacijenata koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne mase (- 0,7 kg).

U drugom 24-nedeljnom ispitivanju kod pacijenata sa uznapredovalim dijabetes melitusom tip 2 kod kojih terapijom insulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza insulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), prosječno sniženje HbA_{1c} kad je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) bio dodat insulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je insulinu bio dodat placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidenca hipoglikemije bila je niža u grupi lečenoj vildagliptinom nego u grupi liječenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Kardiovaskularni rizik
Sprovedena je meta-analiza nezavisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih ispitivanja faze III i IV kliničkih ispitivanja monoterapije i kombinovane terapije u trajanju od 2 i više godina (srednja izloženost vildagliptinu 50 nedelja i 49 nedelja komparatorima) koja je pokazala da terapija vildagliptinom nije bila udružena sa povećanjem kardiovaskularnog rizika u odnosu na komparatore. Kompozitni parametar efikasnosti utvrđenih velikih kardiovaskularnih događaja (MACE) uključujući akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt je bio sličan za vildagliptin u odnosu na aktivne i placebo komparatore [Mantel – Haenszel odnos rizika (M-H RR) 0.82 (95% CI 0,61 – 1,11)]. MACE se pojavio u 83 od 9 599 (0,86%) pacijenata na terapiji i kod 85 od 7 102 (1,20%) pacijenata na terapiji komparatorom. Procjena svake pojedinačne MACE komponente je pokazala da nema povećanja rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji srčane insuficijencije definisani kao srčana insuficijencija koja zahtijeva hospitalizaciju ili novi početak srčane insuficijencije su prijavljeni kod 41 (0,43%) pacijenta na terapiji vildagliptinom i 32 pacijenta (0,45%) na terapiji komparatorom sa M-H RR 1,08 (95% CI 0,68 – 1,70).

Pedijatrijska populacija
Evropska agencija za lijekove (EMA) je izostavila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vildagliptin u kombinaciji sa metforminom u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa dijabetes melitusom tip 2 *(vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).*

5.2. Farmakokinetički podaci

Fiksna kombinacija vildagliptin/metformin

Resorpcija
Hrana ne utiče na stepen i brzinu resorpcije vildagliptina. Brzina i stepen resorpcije metformina 50 mg se smanjuju kada se daje sa hranom što se odražava sniženjem C_{max} za 26%, PIK za 7% i odloženom T_{max} (2,0 h do 4,0 h).

Farmakokinetički podaci pojedinačnih aktivnih komponenti:

Vildagliptin

Resorpcija
Nakon peroralne primjene našte, vildagliptin se brzo resorbuje pri čemu su maksimalne koncentracije u plazmi zapažene posle 1,7 sati. Hrana neznatno odlaže vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne menja ukupnu izloženost (PIK). Primena vildagliptina sa hranom rezultuje smanjenim C_{max} (19%) u poređenju sa primjenom na prazan stomak. Međutim,

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

stepen promjene nije klinički značajan pa se vildagliptin može primenjivati sa hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

Distribucija
Vezivanje vildagliptina za proteine plazme je nisko (9,3%) i vildagliptin se jednako distribuira između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže poslije intravenske primjene (V_{ss}) je 71 litar, što upućuje na ekstravaskularnu raspodelu.

Metabolizam
Glavni put eliminacije vildagliptina kod ljudi je metabolizam, koji čini 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano dela molijekula, koji čini 57% doze, nakon čega sledi proizvod hidrolize amida (4% doze). Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišćeni pacovi sa deficijencijom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 delimično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metaboliše enzimima CYP 450 do bilo kog merljivog opsega i zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utiče istovremeno primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/indukuje CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerovatno da će vildagliptin uticati na metabolički klirens istovremeno primjenjenih lijekova koji se metabolišu putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija
Nakon peroralne primjene [^{14}C] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u urin, a 15% doze pronađeno je u stolici. Nakon oralne primene 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene kod zdravih ispitanika ukupni plazma i bubrežni klirens vildagliptina je 41 l/h, odnosno 13 L/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primejne iznosi oko 2 sata. Poluvreme eliminacije nakon oralne primene iznosi oko 3 sata.

Linearnost/nelinearnost
C_{max} vildagliptina i površina ispod krive koncentracija - vreme (PIK) se povećavaju približno proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza.

Karakteristike kod pacijenata
Pol: u farmakokinetici vildagliptina nisu zapažene klinički značajne razlike između zdravih ispitanika muškog i ženskog pola unutar širokog raspona godina starosti i indeksa telesne mase (BMI). Pol ne utiče na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Godine starosti: kod zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32% uz 18%-tni porast maksimalne koncentracije u plazmi u poređenju sa mladim zdravim ispitanicima (18 - 40 godina). Ove promene se ne smatraju klinički značajnim, međutim godine starosti ne utiču na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Oštećenje jetre: nije bilo klinički značajnih promena (najviše ≈ 30%) u izloženosti vildagliptinu kod ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh A-C).

Oštećenje bubrega: kod ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega sistemska izloženost vildagliptinu je bila povećana (C_{max} 8 - 66%; PIK 32 - 134%), a ukupan telesni klirens smanjen u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega.

Etnička grupa: ograničeni podaci navode na zaključak da rasa nema nikakav značajniji uticaj na farmakokinetiku vildagliptina.

<u>Metformin</u>

Resorpcija
Nakon primjene oralne doze metformina maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže nakon približno 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg metformina je približno 50-60% kod zdravih ispitanika. Neresorbovana frakcija otkrivena u stolici nakon oralne doze je bila 20-30%.

Nakon oralne primene resorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika resorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i režimima doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24-48 sati i

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

generalno su manje od 1 mikrogram/mL. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima maksimalne koncentracije metformina u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 4 mikrograma/mL, čak i pri najvišim dozama.

Hrana neznatno odlaže i smanjuje stepen resorpcije metformina. Nakon primene doze od 850 mg maksimalna koncentracija u plazmi je bila 40% niža, PIK je bio smanjen za 25%, a vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi je bilo produženo za 35 minuta. Nije poznat klinički značaj ovog smanjenja.

Distribucija
Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin se distribuira u eritrocite. Srednji volumen distribucije (V_d) je između 63-276 litara.

Metabolizam
Metformin se izlučuje nepromenjen u mokraći. Nisu pronađeni metaboliti kod ljudi.

Eliminacija
Metformin se eliminiše putem bubrega. Bubrežni klirens metformina je > 400 mL/min što upućuje da se metformin eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze prividno poluvreme eliminacije je približno 6,5 sati. Ako je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se smanjuje srazmerno smanjenju klirensa kreatinina i stoga se poluvreme eliminacije produžava što dovodi do povećanja koncentracije metformina u plazmi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Ispitivanjem na životinjama u trajanju do 13 nedelja nisu utvrđene nove toksičnosti povezane sa kombinacijom vildagliptin/metformin. Slijedeći podaci se odnose na nalaze ispitivanja sprovedenih posebno sa vildagliptinom i metforminom.

Vildagliptin

Odlaganje intrakardijalnog sprovođenja impulsa zapaženo je kod pasa, pri čemu doza koja ne izaziva efekat iznosi 15 mg/kg (7 puta veća od izloženosti kod ljudi na osnovu C_{max}).

Kod pacova i miševa zapaženo je nakupljanje penastih alveolarnih makrofaga u plućima. Kod pacova je doza bez efekta bila 25 mg/kg (5 puta veća od izloženosti kod ljudi na osnovu PIK-a), a kod miševa 750 mg/kg (142 puta veća od izloženosti kod ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, posebno meka stolica, sluzava stolica, dijareja i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su kod pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva efekat.

U konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti vildagliptin nije bio mutagen.

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja kod pacova nije pokazalo da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embriofetalna toksičnost je ispitivana kod pacova i kunića. Povećana incidenca valovitih rebara je zapažena kod pacova, a povezana je sa smanjenim parametrima telesne mase, pri čemu doza koja ne izaziva efekat iznosi 75 mg/kg (10 puta veća od izloženosti kod ljudi). Kod kunića su smanjena masa fetusa i promene na skeletu, koje upućuju na zastoj u razvoju, bile zapažene samo u prisustvu teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez efekta iznosi 50 mg/kg (9 puta veća od izloženosti kod ljudi). Na pacovima je sprovedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Efekti su zapaženi samo u vezi sa toksičnošću po majku pri ≥ 150 mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje telesne mase i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti sprovedeno je na pacovima sa oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidence tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga dvogodišnja studija karcinogenosti sprovedena je na miševima sa oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidenca adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez efekta iznosi 500 mg/kg (59 puta veća od izloženosti kod ljudi). Smatra se da povećana incidenca tih tumora kod miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na osnovu nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

metabolita, zbog pojave tumora samo kod jedne vrste i velikih ispitivanja sistemske izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 nedelja na makaki (*Cynomolgus*) majmunima zabeležene su kožne lezije pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. Bile su uglavnom smeštene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (približno odgovara PIK izloženosti kod ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo plikovi. Oni su bili reverzibilni uprkos nastavljenom lečenju i nisu bili povezani sa histopatološkim abnormalnostima. Perutanje kože, ljuštenje kože, kruste i rane na repu sa histopatološkim promenama koje su bile sa time povezane, zabeležene su kod doza ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3 puta veća od PIK izloženosti kod ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi ≥ 80 mg/kg/dan. Kožne lezije nisu bile reverzibilne kod majmuna lečenih dozom od 160 mg/kg/dan tokom perioda oporavka od 4 nedelje.

Metformin

Pretklinički podaci o metforminu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Indivil Met 50 mg/850 mg:

Jezgro:
- Hidroksipropil celuloza
- Kopovidon
- Laktoza, monohidrat
- Magnezijum-stearat (biljnog porekla)

Film:
- Opadry® Yellow 03F220121 (hipromeloza E 464, titan-dioksid E 171, makrogol 6000 E 1521, talk E553b, gvožđe-oksid žuti E 172, gvožđe-oksid crveni E 172)

Indivil Met 50 mg/1000 mg:

Jezgro:
- Hidroksipropil celuloza
- Kopovidon
- Laktoza, monohidrat
- Magnezijum-stearat (biljnog porekla)

Film:
- Opadry® Yellow 03F220122 (hipromeloza E 464, titan-dioksid E 171, makrogol 6000 E 1521, talk E553b, gvožđe-oksid žuti E 172)

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30ºC.
Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Blister oPA/Al/PVC, Al folija; ukupno 60 film tableta (6 x 10).

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Indivil Met, 50 mg + 850 mg, film tableta, 60 film tableta: 04-07.3-1-2350/20 od 03.06.2021.
Indivil Met, 50 mg + 1000 mg, film tableta, 60 film tableta: 04-07.3-1-2351/20 od 03.06.2021.

Odobreno
ALMBIH
3.6.2021.