SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vilbaco 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Vilbaco 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vilbaco 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

Vilbaco 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Vilbaco 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 1 mg laktoze (u obliku hidrata).

Vilbaco 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Vilbaco 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Žute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, dužine otprilike 20 mm i širine otprilike 8 mm.

Vilbaco 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Tamnožute, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, dužine otprilike 21 mm i širine otprilike 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vilbaco je indiciran kao dodatak dijeti i tjelovježbi radi poboljšanja glikemijske kontrole u odraslih sa šećernom bolesti tipa 2:
- u bolesnika s nedostatnom kontrolom uz liječenje samo metformin hidrokloridom
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom odvojenih tableta vildagliptina i metforminklorida
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kad oni ne pružaju dostatnu glikemijsku kontrolu (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR ≥9 0 ml/min)

Doza antihiperglikemijske terapije lijekom Vilbaco mora biti individualizirana prema bolesnikovom postojećem režimu, učinkovitosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu od 100 mg vildagliptina. Liječenje lijekom Vilbaco može se započeti s jačinom tablete ili od 50 mg/850 mg ili od 50 mg/1000 mg dvaput na dan, kao jedna tableta ujutro i druga navečer.

- u bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvišoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom: Uobičajena početna doza lijeka Vilbaco mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.

- u bolesnika koji prelaze s istodobne primjene vildagliptina i metformina kao zasebnih tableta: Vilbaco je potrebno započeti u dosadašnjim dozama vildagliptina i metformina.

- u bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnom terapijom, kombinacijom metformina i sulfonilureje: Doza lijeka Vilbaco mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se Vilbaco primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

- u bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnom kombiniranom terapijom inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina: Doza lijeka Vilbaco mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi.

Nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost vildagliptina i metformina kao trojne oralne terapije u kombinaciji s tiazolidindionom.

Posebne populacije
Starije osobe (≥65 godina)
Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici imaju sklonost smanjenju bubrežne funkcije, u starijih bolesnika koji primaju Vilbaco treba redovito pratiti funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR < 60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Vilbaco, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	**Metformin**	**Vildagliptin**
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Nema prilagodbe doze.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
<30	Metformin je kontraindiciran.	

Oštećenje funkcije jetre
Vilbaco se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre, uključujući u kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja bile >3 vrijednosti gornje granice normale (GGN) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija
Vilbaco se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (<18 godina). Sigurnost i djelotvornost vildagliptina/metformina u djece i adolescenata (<18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene
Peroralna primjena.
Uzimanje lijeka Vilbaco uz obrok ili neposredno nakon njega može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane s metforminom (vidjeti također dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička pretkoma
- Teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4)
- Akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega, kao što su:
  - dehidracija,
  - teška infekcija,
  - šok,
  - intravaskularna primjena jodnih kontrasta (vidjeti dio 4.4).
- Akutna ili kronična bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva, kao što je:
  - zatajivanje srca ili disanja,
  - nedavni infarkt miokarda,
  - šok.
- Oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8)
- Akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito
Vildagliptin/metformin nije zamjena za inzulin u bolesnika koji trebaju inzulin i ne smije se primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

Laktacidoza
Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata

u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava
Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Funkcija bubrega
GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, (vidjeti dio 4.2). Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR<30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi koji bi mogli utjecati na funkciju bubrega, dovesti do značajne hemodinamske promjene ili inhibirati bubrežni transport i povećati sistemsku izloženost metforminu, trebaju se koristiti oprezno (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre
Vildagliptin/metformin se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući one u kojih su ALT ili AST prije početka liječenja bili >3x GGN (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Praćenje jetrenih enzima
Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis) s vildagliptinom. U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja vildagliptinom/metforminom kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Jetrenu funkciju treba pratiti tijekom liječenja vildagliptinom/metforminom u razmacima od tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te povremeno nakon toga. Bolesnike u kojih se pojave povišene vrijednosti transaminaza treba pratiti provođenjem druge procjene jetrene funkcije s ciljem potvrđivanja nalaza te nakon toga kontrolirati čestim testovima jetrene funkcije sve dok se abnormalna(e) vrijednost(i) ne vrati(e) na normalu. Potraju li povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a na razini od 3x GGN ili većoj, preporučuje se prekinuti terapiju vildagliptinom/metforminom. U bolesnika koji razviju žuticu ili druge znakove koji upućuju na poremećaj jetrene funkcije treba prekinuti liječenje vildagliptinom/metforminom.

Nakon prekida liječenja sa vildagliptinom/metforminom i normalizacije testova jetrene funkcije, liječenje sa vildagliptinom/metforminom se ne smije ponovno započeti.

Kožni poremećaji
U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima s vildagliptinom zabilježene su kožne lezije, uključujući pojavu mjehurića i ulceracija na ekstremitetima majmuna (vidjeti dio 5.3). Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidencija kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo u bolesnika s dijabetičkim komplikacijama na koži. Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o buloznim i eksfolijativnim kožnim lezijama. Zbog toga se, provodeći rutinsku skrb za dijabetičkog bolesnika, preporučuje praćenje kožnih poremećaja, kao što je pojava mjehurića ili ulceracija.

Akutni pankreatitis
Primjena vildagliptina bila je povezana s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa.

Ako postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati uzimati vildagliptin; ako je akutni pankreatitis potvrđen, vildagliptin se ne smije ponovo uzimati. Potreban je oprez u bolesnika s anamnezom akutnog pankreatitisa.

Hipoglikemija

Poznato je da sulfonilureje izazivaju hipoglikemiju. Bolesnici koji primaju vildagliptin u kombinaciji sa sulfonilurejom mogu biti izloženi riziku hipoglikemije. Stoga, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Kirurški zahvat
Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Pomoćne tvari
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija za vildagliptin/metformin. Sljedeći navodi odražavaju informacije dostupne za svaku pojedinačnu djelatnu tvar.

Vildagliptin

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije s lijekovima s kojima se istodobno primjenjuje. S obzirom da vildagliptin nije supstrat enzima citrokroma P (CYP) 450 i ne inhibira niti inducira CYP 450 enzime, nije vjerojatno da će ući u interakciju s djelatnim tvarima koje su supstrati, inhibitori ili induktori tih enzima.

Rezultati kliničkih ispitivanja provedenih s oralnim antidijabeticima pioglitazonom, metforminom i gliburidom u kombinaciji s vildagliptinom nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije u ciljnoj populaciji.

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

Ispitivanja interakcija među lijekovima u zdravih ispitanika provedena su s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim ispitivanjima nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istodobne primjene s vildagliptinom. Ovo, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

Kombinacija s ACE inhibitorima
Može postojati povećani rizik od angioedema u bolesnika koji istodobno uzimaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.8).

Kao i s drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima, određene djelatne tvari, uključujući tijazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitnjače te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski učinak vildagliptina.

Metformin

Kombinacije koje se ne preporučuju
Alkohol
Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva
Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom

primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kombinacije koje treba primjenjivati s oprezom
Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Glukokortikoidi, beta-2-agonisti i diuretici posjeduju intrinzičko hiperglikemijsko djelovanje. Bolesnike se mora informirati i češće im kontrolirati glukozu u krvi, posebno na početku liječenja. Ako je potrebno, dozu vildagliptina/metformina treba prilagoditi za vrijeme istodobne primjene te nakon njenog završetka.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) mogu sniziti razinu glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom terapije s drugim lijekom te nakon njenog završetka.

Istodobna primjena lijekova koji ometaju zajedničke bubrežne tubularne transportne sustave uključene u eliminaciju metformina putem bubrega (npr. inhibitori transportera organskih kationa-2 [OCT2] / proteina za ekstruziju više lijekova i toksina [MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) mogla bi povećati sistemsku izloženost metforminu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primjeni vildagliptina/metformina u trudnica. Ispitivanja vildagliptina na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja vildagliptina i metformina na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je toksični učinak na fetus dokazan pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Vildagliptin/metformin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje
Ispitivanja na životinjama pokazala su da se i metformin i vildagliptin izlučuju u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se vildagliptin u majčino mlijeko, ali se metformin izlučuje u malim količinama u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućeg rizika za hipoglikemiju u novorođenčeta vezanu uz metformin kao i zbog nedovoljno podataka u ljudi vezanih za vildagliptin, vildagliptin/metformin se ne smije primjenjivati tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost
Nisu provedena nikakva ispitivanja o učinku vildagliptina/metformina na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete omaglicu kao nuspojavu trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti dobiveni su na ukupno 6197 bolesnika koji su bili izloženi vildagliptinu/metforminu u randomiziranim placebom kontroliranim ispitivanjima. Od tih je bolesnika njih 3698 primalo vildagliptin/metformin, a 2499 bolesnika je primalo placebo/metformin.

Nisu provedena terapijska klinička ispitivanja s vildagliptinom/metforminom. Međutim, bioekvivalencija vildagliptina/metformina s istodobno primijenjenim vildagliptinom i metforminom je dokazana (vidjeti dio 5.2).

Većina je nuspojava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između nuspojava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze. Primjena vildagliptina povezana je s rizikom od razvoja pankreatititsa. Zabilježena je laktacidoza nakon primjene metformina, pogotovo u bolesnika s podležećim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin u dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su niže za svaku indikaciju prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost se definira kao vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin i metformin (kao monokomponente ili fiksne kombinacije doza), ili u kombinaciji s drugim antidijabetičkim liječenjem, u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava - nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	
Infekcija gornjih dišnih puteva	Često
Nazofaringitis	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hipoglikemija	Manje često
Gubitak apetita	Manje često
Smanjena apsorpcija vitamina B12 i laktacidoza	Vrlo rijetko*
Poremećaji živčanog sustava	
Omaglica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
Metalni okus	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	
Povraćanje	Često
Proljev	Često

Mučnina	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Flatulencija	Često
Konstipacija	Često
Bol u abdomenu uključujući gornji dio	Često
Pankreatitis	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	
Hepatitis	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Hiperhidroza	Često
Svrbež	Često
Osip	Često
Dermatitis	Često
Eritem	Manje često
Urtikarija	Manje često
Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid	Nepoznato†
Kožni vaskulitis	Nepoznato†
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Artralgija	Često
Mijalgija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Astenija	Često
Umor	Manje često
Zimica	Manje često
Periferni edem	Manje često
Pretrage	
Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije	Manje često
* Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali metformin kao monoterapiju i koje nisu opažene u bolesnika koji su primali fiksne kombinacije doza vildagliptin+metformin. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za metformin za dodatne informacije.	

† Temeljem iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Vildagliptin
Oštećenje funkcije jetre
Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis) s vildagliptinom. U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a jetrena funkcija se vratila na normalu nakon prekida liječenja. U podacima iz kontroliranih ispitivanja monoterapije i ispitivanja lijeka kao dodatne terapije u trajanju do 24 tjedna incidencija povećanja ALT-a ili AST-a $\geq$ 3x GGN (klasificirano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna mjerenja ili na završnoj posjeti tijekom liječenja) bila je 0,2 % za 50 mg vildagliptina jedanput dnevno, 0,3 % za 50 mg vildagliptina dvaput dnevno i 0,2 % za sve lijekove usporedbe. Ova povišenja transaminaza su općenito bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana s kolestazom ili žuticom.

Angioedem
U bolesnika na vildagliptinu zabilježeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom kao u kontrolnim skupinama. Veći udio slučajeva je zabilježen kada se vildagliptin davao u kombinaciji s ACE inhibitorom. Većina je događaja bila blagog intenziteta i povukla se tijekom daljnjeg liječenja vildagliptinom.

Hipoglikemija
Učestalost hipoglikemije je bila manje često kad se vildagliptin (0,4 %) koristio kao monoterapija u usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije s aktivnim komparatorom ili placebom (0,2 %). Nisu zabilježeni teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kad se koristio kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila u 1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,4 % bolesnika liječenih placebom. Kad je dodan pioglitazon, hipoglikemija se pojavila u 0,6 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebom. Kad je dodana sulfonilureja, hipoglikemija se pojavila u 1,2 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 0,6 % bolesnika liječenih placebom. Kad su dodani sulfonilureja i metformin, hipoglikemija se pojavila u 5,1 % bolesnika liječenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika liječenih placebom. U bolesnika koji su uzimali vildagliptin u kombinaciji s inzulinom, incidencija hipoglikemije je bila 14 % za vildagliptin i 16 % za placebo.

Metformin
Smanjena apsorpcija vitamina B12
Smanjena apsorpcija vitamina B12 uz pad razine u serumu vrlo je rijetko zamijećena u bolesnika koji su dugotrajno liječeni metforminom. Preporučuje se uzeti u obzir ovu etiologiju u bolesnika s megaloblastičnom anemijom.

Jetrena funkcija
Zabilježeni su izolirani slučajevi poremećaja rezultata testova jetrene funkcije ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka primjene metformina.

Poremećaji probavnog sustava
Nuspojave probavnog sustava pojavljuju se najčešće na početku liječenja i spontano se povlače u većini slučajeva. Kako bi se spriječili, preporučuje se primjena metformina u 2 dnevne doze tijekom ili nakon obroka. Blago povećavanje doze može također poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:
Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr.

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju vildagliptinom/metforminom.

Vildagliptin
Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

Simptomi
Informacije o mogućim simptomima predoziranja s vildagliptinom uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze u zdravih ispitanika koji su primali vildagliptin tijekom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se tri slučaja bolova u mišićima te pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, vrućice, edema i prolazno povećanje razina lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do edema stopala i šaka te porasta razina kreatin fosfokinaze (CPK), AST, C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. U druga je tri ispitanika došlo do edema stopala, s parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi su se simptomi i abnormalne laboratorijske vrijednosti povukli bez liječenja.

Metformin

Znatno predoziranje metforminom (ili istodobno prisutan rizik za razvoj laktacidoze) može dovesti do laktacidoze, što je medicinski hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Liječenje
Najdjelotvornija metoda uklanjanjanja metformina je hemodijaliza. Međutim, vildagliptin se ne može ukloniti hemodijalizom premda se njegov glavni metabolit hidrolize (LAY 151) može. Preporučuje se suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD08

Mehanizam djelovanja

Vildagliptin/metformin sadrži kombinaciju dviju antihiperglikemijskih tvari s komplementarnim mehanizmima djelovanja za poboljšanje kontrole glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače i metforminklorid, pripadnik skupine bigvanida.

Vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače, jaki je i selektivni inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Metformin prvenstveno djeluje smanjenjem endogene hepatičke proizvodnje glukoze.

Farmakodinamički učinci

Vildagliptin
Vildagliptin primarno djeluje inhibirajući DPP-4, enzim koji je odgovoran za razgradnju inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi).

Primjena vildagliptina rezultira brzom i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4 koja dovodi do povišene endogene razine inkretinskih hormona GLP-1 i GIP natašte i postprandijalno.

Povećavanjem endogenih razina ovih inkretinskih hormona vildagliptin povećava osjetljivost beta

stanica na glukozu, što rezultira poboljšanjem sekrecije inzulina koja ovisi o glukozi. Liječenje vildagliptinom u dozi od 50 do 100 mg na dan u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta stanica, uključujući HOMA-β (engl. *Homeostasis Model Assessment-β*), omjer proinzulina prema inzulinu i pokazatelje odgovora beta stanica na temelju često uzimanih uzoraka testa tolerancije hrane. U pojedinaca koji nisu dijabetičari (normalne vrijednosti glukoze), vildagliptin ne stimulira sekreciju inzulina, niti snižava razine glukoze.

Povišenjem razina endogenog GLP-1, vildagliptin također povećava osjetljivost alfa stanica na glukozu što rezultira prikladnijom sekrecijom glukagona s obzirom na koncentraciju glukoze.

Pojačani porast omjera inzulina/glukagona tijekom hiperglikemije uslijed povišenih razina inkretinskih hormona rezultira smanjenjem produkcije glukoze u jetri natašte i postprandijalno, što dovodi do smanjene glikemije.

Pri liječenju vildagliptinom nije zapažen poznati učinak odgođenog pražnjenja želuca uslijed povišene razine GLP-1.

Metformin
Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učinkom koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne potiče lučenje inzulina te tako ne dovodi do hipoglikemije ili povećanja tjelesne težine.

Metformin može vršiti svoj učinak na smanjenje glukoze putem tri mehanizma:
- smanjenjem hepatičke proizvodnje glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišićima umjerenim povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšavajući periferni unos i korištenje glukoze;
- odgađanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu i povećava prijenosni kapacitet specifičnih tipova membranskih prijenosnika za glukozu (GLUT-1 i GLUT-4).

Metformin ima korisne učinke na metabolizam lipida u ljudi, neovisno od svom učinku na glikemiju. To je dokazano uz terapijske doze u kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja: metformin smanjuje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida u serumu.

Prospektivno randomizirano ispitivanje UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u šećernoj bolesti tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha same dijete je pokazala:
- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetičku komplikaciju u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), p=0,0023, te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina), p=0,0034;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta vezanog uz šećernu bolest: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, p=0,017;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,011) te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (18,9 događaja/1000 bolesnik- godina (p=0,021);
- značajno smanjenje apsolutnog rizika za infarkt miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,01).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatak vildagliptina bolesnicima u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije usprkos

monoterapiji metforminom rezultirao je nakon 6-mjesečnog liječenja dodatnom statistički značajnom srednjom vrijednosti smanjenja HbA_{1c} u usporedbi s placebom (razlika između skupina od -0,7 % do -1,1 % za vildagliptin u dozi od 50 mg i 100 mg). Udio bolesnika koji su postigli smanjenje HbA_{1c} $\geq$ 0,7 % u odnosu na početnu vrijednost bio je statistički značajno veći u obje skupine koje su primale vildagliptin uz metformin (46 % odnosno 60 %) naspram skupine koja je primala metformin uz placebo (20 %).

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u bolesnika u 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 vrijednost dobitka na težini od +1,9 kg bila je zapažena u bolesnika koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u usporedbi s +0,3 kg u onih bolesnika koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u bolesnika liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila 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 težine uz vildagliptin bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz glimepirid. Incidencija hipoglikemije bila je značajno manja u skupini liječenih vildagliptinom (1,7 %) nego u skupini liječenih glimepiridom (16,2 %). Na ishodu ispitivanja (2 godine) HbA_{1c} je bio sličan početnim vrijednostima u obje skupine liječenih uz održane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza metformina 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 vrijednost HbA_{1c} 8,5 %). Postignuta je statistički značajna neinferiornost (95 % CI -0,11 – 0,20). Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je +0,1 kg u usporedbi s dobitkom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost 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 u bolesnika koji do tada nisu primili lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan snizila je HbA_{1c} za -1,82%, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan 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 vrijednosti HbA_{1c} od 8,6 %. Uočeno je veće sniženje HbA_{1c} u bolesnika s početnom vrijednosti ≥10,0 %.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom (≥1500 mg na dan) i glimepiridom (≥4 mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,8 % bilo je -0,76 %.

Petogodišnje multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (VERIFY) provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 radi ocjenjivanja učinka rane kombinirane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standard liječenja, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje slijedi kombinacija s vildagliptinom (skupina sa sekvencijskom terapijom) (N = 1003) u novodijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kombinirani režim s vildagliptinom 50 mg dvaput na dan plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vrijeme do potvrđenog neuspjeha početnog liječenja" (HbA1c

vrijednost ≥ 7 %) u odnosu na monoterapiju metforminom u prethodno neliječenih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p < 0,001). Incidencija neuspjeha početnog liječenja (HbA1c vrijednost ≥ 7 %) bila je 429 (43,6 %) bolesnika u skupini s ranom kombiniranom terapijom i 614 (62,1 %) bolesnika u skupini sa sekvencijskom terapijom.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s 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 podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina prosječno sniženje HbA_{1c}, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63 % odnosno -0,84 %. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4 % u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2 % u skupini liječenoj placebom. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), prosječno sniženje HbA_{1c} kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5 % u odnosu na 0,2 %). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebom (22,9 % u odnosu na 29,6 %).

Kardiovaskularni rizik
Provedena je meta-analiza neovisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih ispitivanja faze III i IV s monoterapijom i kombiniranom terapijom, trajanja do više od 2 godine (srednja izloženost 50 tjedana za vildagliptin i 49 tjedana za komparatore) koja je pokazala da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano s povećanjem kardiovaskularnog rizika u usporedbi s komparatorima. Kompozitna mjera ishoda utvrđenih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. major adverse cardiovascular events, MACE), koja uključuje akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bila je slična za vildagliptin u usporedbi s kombiniranim aktivnim i placebo komparatorima [omjer rizika po Mantel–Haenszelovoj metodi (M-H RR) 0,82 (95 % interval pouzdanosti 0,61-1,11)]. MACE se javio u 83 od 9599 (0,86%) bolesnika liječenih vildagliptinom i u 85 od 7102 (1,20 %) bolesnika liječenih komparatorom. Ocjena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji zatajenja srca, definirani kao zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili nova pojava zatajenja srca, bili su prijavljeni u 41 (0,43%) bolesnika liječenog vildagliptinom i 32 (0,45 %) bolesnika liječena komaparatorom s M-H RR 1,08 (95 % interval pouzdanosti 0,68-1,70).

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vildagliptin u kombinaciji s metforminom u svim podskupinama pedijatrijske populacije za šećernu bolest tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Vildagliptin/metformin

Apsorpcija
Potvrđena je bioekvivalencija triju jačina doza vildagliptina/metformina (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg) u usporedbi sa slobodnom kombinacijom tableta vildagliptina i metforminklorida u odgovarajućim dozama.

Hrana ne utječe na opseg i brzinu apsorpcije vildagliptina iz vildagliptina/metformina. Brzina i opseg

apsorpcije metformina iz vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg se smanjuju kada se daje s hranom što se odražava sniženjem C_{max} za 26 %, AUC za 7 % i odgođenim T_{max} (2,0 do 4,0 h).

Izjave u nastavku odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinih djelatnih tvari vildagliptina/metformina.

Vildagliptin

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene natašte vildagliptin se brzo apsorbira pri čemu su vršne koncentracije u plazmi zapažene nakon 1,7 sati. Hrana neznatno odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne mijenja ukupnu izloženost (AUC). Primjena vildagliptina s hranom rezultira smanjenim C_{max} (19 %) u usporedbi s primjenom natašte. Međutim, stupanj promjene nije klinički značajan pa se vildagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85 %.

Distribucija
Vezanje vildagliptina na proteine plazme je nisko (9,3 %) i vildagliptin se jednako raspodjeljuje između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene (V_{ss}) je 71 litru, što upućuje na ekstravaskularnu raspodjelu.

Biotransformacija
Glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi je metaboliziranje, na koje otpada 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano- dijela molekule, na što otpada 57 % doze, nakon čega slijedi produkt hidrolize amida (4 % doze). Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 djelomično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega i zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utječe istodobna primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/inducira CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerojatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju 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 mokraću, a 15 % doze pronađeno je u stolici. Nakon peroralne primjene 23 % doze izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika ukupni plazmatski i bubrežni klirens vildagliptina je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primjene iznosi oko 2 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon peroralne primjene iznosi oko 3 sata.

Linearnost/nelinearnost
C_{max} vildagliptina i površina ispod krivulja koncentracija - vrijeme (AUC) povećali su se približno proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza.

Karakteristike u bolesnika
Spol: u farmakokinetici vildagliptina nisu zapažene klinički značajne razlike između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola unutar širokog raspona dobi i indeksa tjelesne mase (BMI). Spol ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Dob: u zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32 %, uz 18 %-tni porast vršne koncentracije u plazmi u usporedbi s mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove se promjene ne smatraju klinički značajnim, međutim dob ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Oštećenje funkcije jetre: nije bilo klinički značajnih promjena (najviše ~30 %) u izloženosti vildagliptinu u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh A-C).

Oštećenje funkcije bubrega: u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega sustavna je izloženost vildagliptinu bila povećana (C_{max} 8-66 %; AUC 32-134 %), a ukupan tjelesni klirens smanjen u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

Etnička skupina: ograničeni podaci navode na zaključak da rasa nema nikakav značajniji utjecaj na farmakokinetiku vildagliptina.

Metformin

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

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i shemama doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24-48 sati i općenito su manje od 1 µg/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima najviše razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 4 µg/ml, čak i pri najvišim dozama.

Hrana neznatno odgađa i smanjuje opseg apsorpcije metformina. Nakon primjene doze od 850 mg vršna koncentracija u plazmi je bila 40% niža, AUC je bio smanjen za 25%, a vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi je bilo produženo za 35 minuta. Nije poznat klinički značaj ovog smanjenja.

Distribucija
Vezanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Srednji volumen raspodjele (V_d) je između 63-276 litara.

Biotransformacija
Metformin se izlučuje nepromijenjen u mokraći. Nisu pronađeni metaboliti u ljudi.

Eliminacija
Metformin se eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens metformina je > 400 ml/min što upućuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze prividno poluvrijeme eliminacije je približno 6,5 sati. Ako je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se smanjuje razmjerno smanjenju klirensa kreatinina i stoga se poluvrijeme eliminacije produžuje što dovodi do povećanih razina metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kombinacije tvari iz vildagliptina/metformina provedena su na životinjama u trajanju do 13 tjedana. Nisu utvrđene nove toksičnosti povezane s kombinacijom. Sljedeći podaci odnose se na nalaze ispitivanja provedenih posebno s vildagliptinom i metforminom.

Vildagliptin

Zastoji intrakardijalnog provođenja impulsa zapaženi su u pasa, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 15 mg/kg (7-struka izloženost u ljudi na temelju C_{max}).

U štakora i miševa zapaženo je nakupljanje pjenastih alveolarnih makrofaga u plućima. U štakora je doza bez učinka bila 25 mg/kg (5-struka izloženost u ljudi na temelju AUC-a), a u miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost u ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, osobito mekana stolica, sluzava stolica, proljev i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su u pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva učinak.

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

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije pokazalo da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je ispitivana u štakora i kunića. Povećana incidencija valovitih rebara zapažena je u štakora, a povezana je sa smanjenim parametrima tjelesne težine majke, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 75 mg/kg (10-struka izloženost u ljudi). U kunića su smanjena težina fetusa i promjene na skeletu, koje upućuju na zastoje u razvoju, bile zapažene samo u prisutnosti teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez učinka iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost u ljudi). Na štakorima je provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Učinci su zapaženi samo u vezi s toksičnošću po majku pri ≥ 150 mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje tjelesne težine i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti provedeno je na štakorima s oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti u ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidencije tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga je dvogodišnja studija kancerogenosti provedena na miševima s oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidencija adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez učinka iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost u ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez učinka iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost u ljudi). Smatra se da povećana incidencija tih tumora u miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na temelju nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo u jedne vrste te velikih omjera sustavne izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 tjedana u cynomolgus majmuna zabilježene su kožne lezije pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. Bile su dosljedno smještene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (otprilike odgovara AUC izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo mjehurići. Oni su bili reverzibilni unatoč nastavljenom liječenju te nisu bili povezani s histopatološkim abnormalnostima. Ljuskanje kože, ljuštenje kože, kraste i rane na repu s histopatološkim promjenama koje su bile s time povezane, zabilježene su kod doza ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3-struka AUC izloženost u ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi ≥ 80 mg/kg/dan. Kožne lezije nisu bile reverzibilne u majmuna liječenih dozom od 160 mg/kg/dan tijekom 4-tjednog razdoblja oporavka.

Metformin

Neklinički podaci o metforminu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
hidroksipropilceluloza (E463)
kopovidon
laktoza hidrat
magnezijev stearat (E470b)

Vilbaco 50 mg/850 mg filmom obložene tablete
Film-ovojnica
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)

makrogol (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Vilbaco 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Film-ovojnica
Hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

oPA/Al/PVC//Al blister

Veličine pakiranja:
Blister
Vilbaco je dostupan u pakiranjima koja sadrže 10, 30, 60, 120 ili 180 filmom obloženih tableta.

Blister s jediničnom dozom
Vilbaco je dostupan u pakiranjima koja sadrže 10x1, 30x1, 60x1, 120x1 ili 180x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vilbaco 50 mg/850 mg filmom obložene tablete: HR-H-752610406
Vilbaco 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-898747462

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. listopada 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25.05.2023.