

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Taglin Met<sup>®</sup>, 50 mg/850 mg, film tablete  
Taglin Met<sup>®</sup>, 50 mg/1000 mg, film tablete

INN: vildagliptin, metformin-hidrohlorid

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Taglin Met 50 mg/850 mg film tableta

Jedna film tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metformin-hidrohlorida (što odgovara 660 mg metformina).

Taglin Met 50 mg/1000 mg film tableta

Jedna film tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metformin-hidrohlorida (što odgovara 780 mg metformina).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

*Taglin Met, 50 mg/850 mg, film tableta:* žute, ovalne, konveksne film tablete.

Dimenzije: debljina 6.79 – 7.79 mm, širina 9.7 ± 0,4 mm, dužina 20.7 ± 0.4 mm

*Taglin Met, 50 mg/1000 mg, film tableta:* žute, ovalne, konveksne film tablete.

Dimenzije: debljina 6.85 – 7.85 mm, širina 10.4 ± 0,4 mm, dužina 21.5 ± 0.4 mm

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Taglin Met je indikovao kao dopuna dijeti i vežbama u cilju poboljšanja kontrole glikemije kod dijabetes melitusa tip 2:

- kod pacijenata kod kojih kontrola samo sa metforminom nije dovoljna;
- kod pacijenata koji se već leče kombinacijom odvojenih tableta vildagliptina i metformina;
- U kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje šećerne bolesti, uključujući insulin, kada se ne može postići zadovoljavajuća kontrola glikemije (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1 za podatke o različitim kombinacijama).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### **Doziranje**

Odrasli sa normalnom funkcijom bubrega ( $GFR \geq 90$  ml/min)

Doza antihyperglikemijske terapije lekom Taglin Met mora biti individualizovana prema pacijentovom postojećem režimu, efikasnosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najveću preporučenu dnevnu dozu od

100 mg vildagliptina. Lečenje lekom Taglin Met se može započeti dozom ili od 50 mg/850 mg ili od 50 mg/1000 mg dvaput na dan, kao jedna tableta ujutru i druga uveče.

- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvećoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom:

Uobičajena početna doza leka Taglin Met mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) plus dosadašnja doza metformina.

- Kod pacijenata koji prelaze sa istovremene primene vildagliptina i metformina kao zasebnih tableta: Lek Taglin Met je potrebno započeti u dosadašnjim dozama vildagliptina i metformina.

- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnomo terapijom, kombinacijom metformina i sulfonilureje:

Doza leka Taglin Met mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se lek Taglin Met primenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti primena manje doze sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnomo kombinovanom terapijom insulinom i najvećom podnošljivom dozom metformina:

Doza leka Taglin Met mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi.

Nije ustanovljena bezbednost i efikasnost vildagliptina i metformina kao trojne oralne terapije u kombinaciji s tiazolidindionom.

#### Posebne populacije

##### Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

S obzirom na to da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji pacijenti imaju sklonost smanjenju bubrežne funkcije, kod starijih pacijenata koji uzimaju lek Taglin Met treba redovno pratiti funkciju bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

##### Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba proceniti pre započinjanja terapije lekovima koji sadrže metformin i zatim najmanje jedanput godišnje nakon toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dalje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, funkciju bubrega treba procenjivati češće, npr. svakih 3-6 meseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podeliti u 2-3 dnevne doze. Faktore koji mogu povećati rizik od laktacidoze (videti odeljak 4.4) potrebno je proveriti pre nego što se počne razmatrati uvođenje terapije metformina kod pacijenata sa GFR < 60 ml/min.

Ukoliko nije dostupna odgovarajuća jačina leka Taglin Met, potrebno je primeniti pojedinačne komponente zasebno umesto fiksne kombinacije.

| GFR ml/min | Metformin-hidrohlorid                                                                                          | Vildagliptin                     |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 60-89      | Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti smanjenje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega. | Nema prilagođavanja doze.        |
| 45-59      | Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.                       | Maksimalna dnevna doza je 50 mg. |
| 30-44      | Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.                       |                                  |
| <30        | Metformin je kontraindikovano.                                                                                 |                                  |

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Lek Taglin Met se ne sme primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući one pacijente kod kojih su vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) pre početka lečenja bile >3 puta veće od vrednosti gornje granice normale (GGN) (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.8).

#### *Pedijatrijska populacija*

Lek Taglin Met se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata (<18 godina). Bezbednost i efikasnost leka Taglin Met kod dece i adolescenata (<18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### **Način primene**

Oralna upotreba.

Uzimanje leka Taglin Met uz obrok ili neposredno nakon njega može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane sa metforminom (videti odeljak 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Bilo koji tip akutne acidoze (kao što je laktatna acidoza, dijabetička ketoacidoza);
- Dijabetička pre-koma;
- Teško oštećenje bubrega (GFR < 30 ml/min) (videti odeljak 4.4);
- Akutna stanja koja mogu da izmene funkciju bubrega:
  - dehidracija
  - teške infekcije
  - šok
  - intravaskularna primena kontrastnih sredstava na bazi joda (videti odeljak 4.4);
- Akutna ili hronična bolest koja može da izazove hipoksiju tkiva:
  - srčana ili respiratorna slabost
  - nedavni infarkt miokarda
  - šok
- Oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8);
- Akutna intoksikacija alkoholom, alkoholizam;
- Dojenje (videti odeljak 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### *Uopšteno*

Lek Taglin Met nije zamena za insulin kod pacijenata kojima je neophodna primena terapije insulina i ne sme se primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1.

#### *Laktacidoza*

Laktacidoza, veoma retka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, koja 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 (teška dijareja ili povraćanje, groznica-povišena telesna temperatura ili smanjen unos tečnosti), potrebno je privremeno prekinuti primenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

Kod pacijenata lečenih metforminom potreban je oprez kad se započinje sa primenom lekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL). Drugi faktori rizika za

laktacidozu su prekomerni unos alkohola, oštećenje funkcije jetre, neodgovarajuće kontrolisan dijabetes melitus, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili negovatelji moraju biti informisani o riziku od laktacidoze. Karakteristike laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje sledi koma. U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba da prestane sa upotrebom metformina i odmah da potraži pomoć lekara.

Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju smanjenje pH krvi ( $<7,35$ ), povećane vrednosti laktata u plazmi ( $>5$  mmol/l) i povećan anjonski procep i time odnos laktata i piruvata.

#### *Primena kontrastnih sredstava na bazi joda*

Intravaskularna primena kontrastnih sredstava na bazi joda može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što za posledicu ima nakupljanje metformina i povećanje rizika od laktacidoze. Primenu metformina treba prekinuti pre ili u vreme ispitivanja metodom oslikavanja i sa njegovom primenom se sme ponovno započeti tek 48 sati posle, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procenjena i da je potvrđeno da je stabilna (videti odeljke 4.2 i 4.5).

#### *Pacijenti sa potvrđenom ili suspektom mitohondrijalnom bolešću*

Kod pacijenata sa potvrđenom mitohondrijalnom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i šećerna bolest i gluvoća nasleđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, lečenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

#### *Funkcija bubrega*

GFR je potrebno proceniti pre započinjanja lečenja i redovno nakon toga (videti odeljak 4.2). Metformin je kontraindikovano kod pacijenata sa  $GFR < 30$  ml/min i njegovu je primenu potrebno privremeno prekinuti ukoliko su prisutna stanja koja menjaju funkciju bubrega (videti odeljak 4.3).

Potrebno je sa oprezom istovremeno primenjivati lekove koji bi mogli da utiču na funkciju bubrega i dovesti do značajnih hemodinamičkih promena ili inhibirati transport u bubrezima i povećati sistemsku izloženost metforminu (videti odeljak 4.5).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Lek Taglin Met se ne sme primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, uključujući one kod kojih su vrednosti ALT ili AST pre početka lečenja bili  $> 3$  puta GGN (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.8).

#### *Praćenje vrednosti enzima jetre*

Retko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja funkcije jetre (uključujući hepatitis) sa vildagliptinom. U tim slučajevima pacijenti su obično bili bez simptoma i kliničkih posledica, a testovi funkcije jetre su se vratili na normalu nakon prekida lečenja. Testove funkcije jetre treba uraditi pre početka lečenja lekom Taglin Met kako bi se utvrdile početne vrednosti. Funkciju jetre treba pratiti tokom terapije lekom Taglin Met u razmacima od tri meseca tokom prve godine lečenja kao i povremeno nakon toga. Pacijente kod kojih se pojave povećane vrednosti transaminaza treba pratiti sprovođenjem druge procene funkcije jetre sa ciljem potvrđivanja nalaza a onda nakon toga kontrolisati sprovođenjem čestih testova funkcije jetre sve dok se abnormalna(e) vrednost(i) ne vrati(e) na normalu.

Ukoliko potraju povećane vrednosti AST-a ili ALT-a na nivou 3 puta većem od GGN ili veće, preporučuje se obustava terapije lekom Taglin Met. Pacijenati kod kojih se javi žutica ili drugi znaci koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre treba da prekinu terapiju lekom Taglin Met.

Nakon obustave terapije lekom Taglin Met i normalizacije testova funkcije jetre, terapija lekom Taglin Met se ne sme ponovno započeti.

#### *Poremećaji kože*

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima sa vildagliptinom zabeležene su lezije na koži, uključujući pojavu mehurića i ulceracija na ekstremitetima majmuna (videti odeljak 5.3). Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidenca lezija na koži, postojalo je ograničeno iskustvo kod pacijenata sa dijabetesom koji su imali komplikacije na koži. Dodatno, nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi buloznih i ekfolijativnih lezija na koži. Zbog toga kako bi se održala rutina u nezi pacijenata sa dijabetesom, preporučuje se praćenje promena na koži, kao što je pojava mehurića ili ulceracija.

#### *Akutni pankreatitis*

Primena vildagliptina bila je povezana sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Pacijente treba obavestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa.

Ukoliko postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati sa terapijom vildagliptinom; ukoliko je akutni pankreatitis potvrđen, vildagliptin se ne sme ponovo uzimati. Potreban je oprez kod pacijenata sa anamnezom akutnog pankreatitisa.

#### *Hipoglikemija*

Poznato je da derivati sulfonilureje mogu izazvati hipoglikemiju. Pacijenti koji uzimaju vildagliptin u kombinaciji sa derivatima sulfonilureje mogu biti izloženi riziku od nastanka hipoglikemije. Zbog toga, je potrebno razmotriti smanjenje doza derivata sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od nastanka hipoglikemije.

#### *Hirurški zahvat*

Primena metformina mora se prekinuti u vreme hirurškog zahvata pod opštom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Sa terapijom se sme ponovno započeti tek nakon što je od hirurškog zahvata ili ponovnog uspostavljanja peroralne ishrane prošlo najmanje 48 sati i pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija za lek Taglin Met. Sledeći navodi odražavaju informacije dostupne za svaku pojedinačnu aktivnu supstancu.

#### *Vildagliptin*

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

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

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

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

#### *Kombinacija sa ACE inhibitorima*

Može postojati povećani rizik od angioedema kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitore (videti odeljak 4.8).

Kao i sa drugim oralnim antidijabetičkim lekovima, određene aktivne supstance, uključujući tijazide, kortikosteroide, lekove za lečenje štitaste žlezde kao i simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski efekat vildagliptina.

#### Metformin

#### *Kombinacije koje se ne preporučuju*

##### *Alkohol*

Intoksikacija alkoholom povezana je sa povećanim rizikom od laktacidoze, naročito u slučajevima gladovanja, nehranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

##### *Kontrastna sredstva koja sadrže jod*

Primena metformina se mora prekinuti pre ili u vreme ispitivanja metodom oslikavanja i sa njegovom primenom se sme ponovno započeti tek 48 sati posle, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procenjena i da je potvrđeno da je stabilna (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Kombinacije koje treba primenjivati sa oprezom*

Neki lekovi mogu štetno uticati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, naročito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lekovi uvode ili primenjuju u kombinaciji sa metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Glukokortikoidi, beta-2-agonisti i diuretici poseduju intrinzičko hiperglikemijsko delovanje. Pacijente treba obavezno informisati i češće im kontrolisati glukozu u krvi, posebno na početku lečenja. Ukoliko je potrebno, dozu leka Taglin Met treba prilagoditi za vreme istovremene primene kao i nakon njenog završetka.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) mogu sniziti nivo glukoze u krvi. Ukoliko je potrebno, dozu antihiperglikemijskog leka treba prilagoditi tokom terapije sa drugim lekom kao i nakon njenog završetka.

Istovremena primena sa lekovima koji utiču na tubularne transportne sisteme uključene u eliminaciju metformina putem bubrega (npr. inhibitori transportera organskih katjona -2 [OCT2] / proteina za istiskivanje većeg broja lekova i toksina [engl. *multidrug and toxin extrusions* - MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) mogu dovesti do povećanja koncentracije metformina u plazmi).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni leka Taglin Met kod trudnica. Ispitivanja sprovedena sa vildagliptinom na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri velikim dozama. Ispitivanja sprovedena sa metforminom na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja sprovedena sa vildagliptinom i metforminom na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je toksični efekat na fetus

dokazan pri dozama toksičnim za majku (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lek Taglin Met se ne sme primenjivati tokom trudnoće.

#### Dojenje

Ispitivanja sprovedena na životinjama su pokazala da se i metformin i vildagliptin izlučuju u mleko. Nije poznato da li se vildagliptin izlučuje u majčino mleko. Metformin se izlučuje u malim količinama u majčino mleko kod ljudi. Zbog mogućeg rizika za hipoglikemiju kod novorođenčeta vezano uz metformin kao i zbog nedovoljno podataka kod ljudi vezanih za vildagliptin, lek Taglin Met se ne sme primenjivati tokom dojenja (videte odeljak 4.3).

#### Plodnost

Nisu sprovedena nikakva ispitivanja o dejstvu leka Taglin Met na plodnost kod ljudi (videti odeljak 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja o dejstvu na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijenti koji osećaju vrtoglavicu kao neželjeno dejstvo potrebno je da izbegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Podaci o bezbednosti dobijeni su na ukupno 6197 pacijenata koji su bili izloženi vildagliptinu/metforminu u randomizovanim placebom kontrolisanim ispitivanjima. Od tih pacijenata njih 3698 primalo je vildagliptin/metformin a 2499 pacijenata je primalo placebo/metformin.

Nisu sprovedena terapijska klinička ispitivanja sa kombinacijom vildagliptin i metformin. Međutim, bioekvivalencija leka Taglin Met sa istovremeno primenjenim vildagliptinom i metforminom je dokazana (videti odeljak 5.2).

Većina neželjenih dejstava je bila blaga i prolazna i nije bilo potrebno prekidati terapiju. Nije utvrđena povezanost između neželjenih dejstava i starosti, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze. Upotreba vildagliptina povezana je sa rizikom od razvoja pankreatitisa. Zabeležena je pojava laktatne acidoze nakon upotrebe metformina, naročito kod pacijenata sa pridruženim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata koji su uzimali vildagliptin u dvostruko slepim kliničkim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su u daljem tekstu za svaku indikaciju prema klasifikaciji organskih sistema i apsolutnoj učestalosti. Učestalost se definiše kao veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tabela 1 Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata koji su primali vildagliptin i metformin (kao monokomponente ili fiksne kombinacije doze), ili u kombinaciji sa drugim antidijabetičkim lekovima u kliničkim ispitivanjima i iz iskustava nakon stavljanja leka u promet**

| Klasifikacija sistema organa – neželjene reakcije | Učestalost |
|---------------------------------------------------|------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>                    |            |
| Infekcija gornjih disajnih puteva                 | Često      |
| Nazofaringitis                                    | Često      |
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>           |            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Hipoglikemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Povremeno              |
| Gubitak apetita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Povremeno              |
| Smanjena reapsorpcija vitamina B12 i laktacidoza                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Veoma retko*           |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |
| Vrtoglavica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Često                  |
| Glavobolja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Često                  |
| Tremor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Često                  |
| Metalni ukus u ustima                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Povremeno              |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                        |
| Povraćanje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Često                  |
| Dijareja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Često                  |
| Mučnina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Često                  |
| Gastroezofagealna refluksna bolest                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Često                  |
| Flatulencija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Često                  |
| Konstipacija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Često                  |
| Bol u abdomenu uključujući gornji deo                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Često                  |
| Pankreatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Povremeno              |
| <b>Hepatobilijarni poremećaji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                        |
| Hepatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Povremeno              |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| Hiperhidroza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Često                  |
| Svrab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Često                  |
| Osip                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Često                  |
| Dermatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Često                  |
| Eritem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Povremeno              |
| Urtikarija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Povremeno              |
| Eksfolijativne i bulozne lezije na koži, uključujući bulozni pemfigoid                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nepoznato <sup>†</sup> |
| Kožni vaskulitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nepoznato <sup>†</sup> |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |
| Artralgija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Često                  |
| Mijalgija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Povremeno              |
| <b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                        |
| Astenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Često                  |
| Umor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Povremeno              |
| Jeza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Povremeno              |
| Periferni edem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Povremeno              |
| <b>Ispitivanja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |
| Poremećeni rezultati testova funkcije jetre                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Povremeno              |
| <p>* Neželjena dejstva zabeležena kod pacijenata koji su primali metformin kao monoterapiju i koje nisu zapažene kod pacijenata koji su primali fiksne kombinacije doza vildagliptin+metformin. Pogledajte sažetak opisa osobina leka za metformin za dodatne informacije.</p> <p>† Na osnovu iskustva nakon stavljanja leka u promet.</p> |                        |

### Opis odabarnih neželjenih reakcija

#### Vildagliptin

##### Oštećenje funkcije jetre

Zabeleženi su retki slučajevi poremećaja funkcije jetre (uključujući hepatitis) sa vildagliptinom. U tim slučajevima pacijenti su uopšteno bili bez simptoma i kliničkih posledica, a funkcija jetre se vratila na normalu nakon prekida terapije. Na osnovu podataka iz kontrolisanih ispitivanja monoterapije i ispitivanja

leka kao dodatne terapije u trajanju od 24 nedelje, incidence povećanja vrednosti ALT-a ili AST-a  $\geq 3 \times$  GGN (klasifikovano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna merenja ili na završnoj poseti tokom terapije) bila je 0,2 % za 50 mg vildagliptina jednom dnevno, 0,3 % za 50 mg vildagliptina dvaput dnevno i 0,2 % za sve komparatore. Ova povećanja vrednosti transaminaza su opšte bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana saolestazom ili žuticom.

#### *Angioedem*

Kod pacijenata koji su bili na terapiji vildagliptinom zabeleženi su retki slučajevi angioedema sa sličnom frekvencijom učestalosti kao u kontrolnim grupama. Veći udeo slučajeva je zabeležen kada se vildagliptin propisivao i primenjivao u kombinaciji sa ACE inhibitorom. Većina događaja je bila blagog intenziteta i povukla se tokom dalje terapije vildagliptinom.

#### *Hipoglikemija*

Učestalost hipoglikemije je bila povremena kad se vildagliptin (0,4 %) uzimao kao monoterapija u paralelno kontrolisanim ispitivanjima monoterapije sa aktivnim komparatorom ili placebo (0,2 %). Nisu zabeleženi teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kad se primenjivao kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila kod 1 % pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 0,4 % pacijenata lečenih placebo. Kada se u terapiju uključio i pioglitazon, hipoglikemija se pojavila kod 0,6 % pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 1,9 % pacijenata lečenih placebo. Kad se u terapiju uključila sulfonilureja, hipoglikemija se pojavila kod 1,2 % pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 0,6 % pacijenata lečenih placebo. Kada se u terapiju uključila sulfonilureja i metformin, hipoglikemija se pojavila kod 5,1 % pacijenata lečenih vildagliptinom i kod 1,9 % pacijenata lečenih placebo. Kod pacijenata koji su uzimali vildagliptin u kombinaciji sa insulinom, incidenca hipoglikemije je bila 14 % za vildagliptin i 16 % za placebo.

#### *Metformin*

##### *Smanjena resorpcija vitamina B<sub>12</sub>*

Smanjena resorpcija vitamina B<sub>12</sub> uz pad nivoa u serumu veoma je retko zabeležena kod pacijenata koji su dugotrajno lečeni metforminom. Preporučuje se uzimanje u obzir ove etiologije kod pacijenata sa megaloblastičnom anemijom.

#### *Funkcija jetre*

Zabeleženi su izolovani slučajevi poremećaja rezultata testova funkcije jetre ili hepatitisa koji su se povukli nakon prestanka primene metformina.

#### *Gastrointestinalni poremećaji*

Neželjene reakcije gastrointestinalnog sistema pojavljuju se najčešće na početku lečenja i spontano se povlače u većini slučajeva. Kako bi se sprečila, preporučuje se primena metformina u 2 dnevne doze tokom ili nakon obroka. Spora titracija doze može takođe poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju lekom Taglin Met.

### Vildagliptin

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

### Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja sa vildagliptinom uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze kod zdravih ispitanika koji su uzimali vildagliptin tokom 10 dana. Pri primeni doze od 400 mg pojavila su se tri slučaja bolova u mišićima kao i pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, groznice-povišene telesne temperature, edema i prolazno povećanje vrednosti lipaze. Pri primeni doze od 600 mg kod jednog ispitanika je došlo do pojave edema stopala i šaka kao i povećanja koncentracije kreatinin fosfokinaze (CPK), AST, C- reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. Kod druga tri ispitanika došlo je do edema stopala, sa parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog leka, svi su se simptomi i neuobičajene laboratorijske vrednosti povukli bez lečenja.

### Metformin

Znatno predoziranje metforminom (ili istovremeno prisutan rizik za razvoj laktoacidoze) može dovesti do laktoacidoze, što je medicinski urgentno stanje i mora se lečiti u bolnici.

### Lečenje

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

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji se koriste u terapiji dijabetesa, kombinacije oralnih lekova za smanjenje vrednosti glukoze u krvi

**ATC šifra:** A10BD08

### Mehanizam dejstva

Lek Taglin Met sadrži kombinaciju dve antihiperglikemijske supstance sa komplementarnim mehanizmima delovanja za poboljšanje kontrole glikemije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2: vildagliptin, pripada grupi stimulatora Langerhansovih ostrvaca pankreasa i metforminhlorid, pripada grupi bigvanida.

Vildagliptin, pripada grupi stimulatora Langerhansovih ostrvaca pankreasa, snažan je i selektivni inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Metformin prvenstveno deluje smanjenjem endogene hepatičke proizvodnje glukoze.

### Farmakodinamski efekti

### Vildagliptin

Vildagliptin primarno deluje tako što inhibira DPP-4, enzim koji je odgovoran za razgradnju inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (insulinotropni polipeptid zavisna od glukoze).

Primena vildagliptina rezultira brzo i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4 koja dovodi do povećane endogene koncentracije inkretinskih hormona GLP-1 i GIP natašte i postprandijalno.

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

Povećanjem vrednosti endogenog GLP-1, vildagliptin takođe povećava osetljivost alfa ćelija na glukozu što rezultira prikladnijom sekrecijom glukagona s obzirom na koncentraciju glukoze.

Pojačano povećanje odnosa insulina/glukagona tokom hiperglikemije usled povećanih vrednosti inkretinskih hormona rezultira smanjenjem produkcije glukoze u jetri natašte i postprandijalno, što dovodi do smanjene glikemije.

Pri lečenju vildagliptinom nije zapažen poznati efekat odloženog pražnjenja želuca usled povećanih vrednosti GLP-1.

### Metformin

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim efektom koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne stimuliše lučenje insulina i tako ne dovodi do hipoglikemije ili povećanja telesne mase.

Metformin može ispoljiti svoj efekat na smanjenje koncentracije glukoze putem tri mehanizma:

- smanjenjem hepatičke proizvodnje glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišićima umerenim povećanjem osetljivosti na insulin, poboljšavajući periferni unos i korišćenje glukoze;
- odlaganjem intestinalne resorpcije glukoze.

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

Metformin ima korisna dejstva na metabolizam lipida kod ljudi, nezavisno od dejstva na glikemiju. To je dokazano uz terapijske doze u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja: metformin smanjuje vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida u serumu.

Prospektivno randomizovano ispitivanje UKPDS (engl. *UK Prospective Diabetes Study*) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi kod dijabetesa tip 2. Analiza rezultata kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom a koji su bili na terapiji metforminom nakon neuspeha primene samo dijeta je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetičku komplikaciju u grupi koja je bila na terapiji metforminom (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u poređenju sa grupom koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 pacijent-godina),  $p=0,0023$ , kao i u poređenju sa grupama koje su bile na terapiji kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom insulinom (40,1 događaja/1000 pacijent -godina),  $p=0,0034$ ;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta vezanog uz dijabetes: metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina,  $p=0,017$ ;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja/1000 pacijent-godina u poređenju sa grupom koja je bila samo na dijeti 20,6 događaja/1000 pacijent-godina ( $p=0,011$ ) kao i u poređenju sa grupama koje su bile na terapiji kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom insulinom (18,9 događaja/1000 pacijent- godina ( $p=0,021$ );
- značajno smanjenje apsolutnog rizika za nastanak infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 pacijent- godina, samo dijeta 18 događaja/1000 pacijent-godina ( $p=0,01$ ).

### Klinička efikasnost i bezbednost

Dodatak vildagliptina pacijentima kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije uprkos monoterapiji metforminom rezultirao je nakon 6-mesečnog lečenja dodatnom statistički značajnom srednjom

vrednosti smanjenja HbA1c 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 vrednosti HbA1c  $\geq 0,7\%$  u odnosu na početnu vrednost bio je statistički značajno veći kod obe grupe koje su primale vildagliptin uz metformin (46% odnosno 60%) u odnosu na grupu koja je primala metformin uz placebo (20%).

U ispitivanju koje je trajalo 24 nedelje upoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) sa pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) kod pacijenata kod kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola koncentracija glukoze metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednje smanjenje vrednosti HbA1c u odnosu na početnu vrednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatnu terapiju vildagliptina metforminu i -1,0% uz dodatnu terapiju pioglitazona metforminu. Srednja vrednost na dobijanju telesne mase od +1,9 kg bila je zapažena kod pacijenata koji su primali pioglitazon kao dodatnu terapiju metforminu u poređenju sa +0,3 kg kod onih pacijenata koji su primali vildagliptin kao dodatnu terapiju metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine poređen je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) sa glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) kod pacijenata koji su bili na terapiji metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrednosti smanjenja vrednosti HbA1c bila su -0,4% uz dodatnu terapiju vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatnu terapiju glimepirida metforminu, od početne srednje vrednosti HbA1c od 7,3%. Promena telesne mase uz terapiju vildagliptinom bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz terapiju glimepiridom. Incidenca hipoglikemije bila je značajno manja u grupi koja je bila na terapiji vildagliptinom (1,7%) u odnosu na grupu koja je bila na terapiji glimepiridom (16,2%). Na ishod ispitivanja (2 godine) vrednost HbA1c je bila slična početnim vrednostima u obe grupe lečenih uz održane promene telesne mase i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje upoređivana je terapija vildagliptinom (u dozi od 50 mg dva puta na dan) sa terapijom gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) kod pacijenata kod kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola terapijom metforminom (početna doza metformina od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje smanjenje vrednosti HbA1c bila su -0,81% uz dodatak terapije vildagliptina metforminu (srednja početna vrednost HbA1c 8,4%) i -0,85% uz dodatak terapije gliklazida metforminu (srednja početna vrednost HbA1c 8,5%). Postignuta je statistički značajna neinferiornost (95% CI -0,11 – 0,20). Promena telesne mase uz terapiju vildagliptina bila je +0,1 kg u poređenju s povećanjem telesne mase od +1,4 kg uz terapiju gliklazidom.

U ispitivanju koje je trajalo 24 nedelje ocenjena je efikasnost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (sa postepenom 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 bili na terapiji lekovima za šećernu bolest. Kombinovana terapija vildagliptin/metforminom u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan smanjila je vrednost HbA1c 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 vrednosti HbA1c od 8,6%. Uočeno je veće smanjenje vrednosti HbA1c kod pacijenata sa početnom vrednošću  $\geq 10,0\%$ .

Dvadeset četvoro (24)-nedeljno, randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje sprovedeno je kod 318 pacijenata kako bi se ocenila efikasnost i bezbednost primene vildagliptina (u dozi od 50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa metforminom ( $\geq 1500$  mg na dan) i glimepiridom ( $\geq 4$  mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji sa metforminom i glimepiridom značajno je smanjio vrednost HbA1c u poređenju sa placebom. Srednja vrednost smanjenja, prilagođena s obzirom na placebo od početne srednje vrednosti HbA1c od 8,8% bilo je -0,76%.

Petogodišnje multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje (VERIFY) sprovedeno je kod pacijenata sa šećernom bolešću tip 2 radi ocenjivanja efekta rane kombinovane terapije vildagliptinom i metforminom (N=998) u odnosu na standardnu terapiju, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje sledi kombinovana terapija sa vildagliptinom (grupa sa sekvencijskom terapijom) (N=1003) kod novodijagnostifikovanih pacijenata sa dijabetesom tip 2. Kombinovani režim terapije sa vildagliptinom u

dozi od 50 mg dva puta dnevno plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vreme do potvrđenog neuspeha početne terapije” (HbA1c vrednost  $\geq 7\%$ ) u odnosu na monoterapiju metforminom kod prethodno nelečenih pacijenata sa šećernom bolešću tip 2 tokom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45; 0,58];  $p < 0,001$ ). Učestalost neuspeha početne terapije (HbA1c vrednost  $\geq 7\%$ ) bila je 429 (43,6 %) pacijenata u grupi sa ranom kombinovanom terapijom i 614 (62,1 %) pacijenata u grupi sa sekvencijalnom terapijom.

U 24-nedeljnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju koje je sprovedeno kod 449 pacijenata kako bi se ocenila efikasnost i bezbednost primene terapije vildagliptina (u dozi od 50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predhodno pripremljenog insulina fiksne kombinacije („*premixed*”) (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istovremenu primenu metformina (N=276) ili bez istovremene primene metformina (N=173). Terapija vildagliptinom u kombinaciji sa insulinom značajno je smanjila vrednost HbA1c u poređenju sa placebom. U sveukupnoj populaciji srednje smanjenje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na prosečnu početnu vrednost HbA1c 8,8% bilo je -0,72%. U podgrupama koje su bile na terapiji insulinom sa ili bez istovremene primene metformina prosečno smanjenje vrednosti HbA1c, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidenca hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u grupi koja je bila na terapiji vildagliptinom odnosno 7,2% u grupi koja je bila na placebo. Kod pacijenata koji su bili na terapiji vildagliptinom nije došlo do povećanja telesne mase (+0,2 kg), dok je kod onih pacijenata koji su primali placebo došlo do smanjenja telesne mase (-0,7 kg).

U drugom 24-nedeljnom ispitivanju kod pacijenata sa uznapredovalim dijabetesom tip 2 kod kojih terapijom insulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosečna doza insulina kratkog ili dugog delovanja 80 IU/dan), prosečno smanjenje vrednosti HbA1c kad je vildagliptin (u dozi od 50 mg dvaput na dan) bio pridodat terapiji insulinom bilo je statistički značajno veće nego kad je insulinu bio pridodan placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidenca hipoglikemije bila je manja u grupi koja je bila na terapiji vildagliptinom nego u grupi koja je primala placebo (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 s monoterapijom i kombinovanom terapijom, trajanja do više od 2 godine (srednja izloženost 50 nedelja za vildagliptin i 49 nedelja za komparatore) koja je pokazala da terapija vildagliptinom nije bila povezana sa povećanjem kardiovaskularnog rizika u poređenju sa komparatorima. Kompozitna mera 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 poređenju sa kombinovanim aktivnim i placebo komparatorima [odnos 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%) pacijenata koji su bili na terapiji vildagliptinom i kod 85 od 7102 (1,20%) pacijenata koji su bili na terapiji komparatorom. Ocena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji srčane insuficijencije, definisani kao insuficijencija srca koja zahteva hospitalizaciju ili nova pojava insuficijencije srca, bili su prijavljeni kod 41 (0,43%) pacijenta lečenih vildagliptinom i 32 (0,45%) pacijenta lečenih komparatorom sa M-H RR 1,08 (95% interval pouzdanosti 0,68-1,70).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka vildagliptin u kombinaciji sa metforminom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za dijabetes tip 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### *Resorpcija*

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

Hrana ne utiče na opseg i brzinu reapsorpcije vildagliptina. Brzina i opseg reapsorpcije metformina iz leka Taglin Met koji u sebi sadrži vildagliptin i metformin 50 mg/1000 mg se smanjuju kada se uzima sa hranom što se odražava smanjenjem vrednosti  $C_{max}$  za 26%, vrednost AUC za 7% i odloženim  $T_{max}$  (2,0 do 4,0 h).

Izjave u nastavku odražavaju farmakokinetičke karakteristike pojedinih aktivnih supstanci u leku Taglin Met.

### Vildagliptin

#### *Resorpcija*

Nakon oralne upotrebe natašte vildagliptin se brzo resorbuje pri čemu su vrednosti AUC koncentracije u plazmi zapažene nakon 1,7 sati. Hrana neznatno odlaže vreme do postizanja vrednosti AUC koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne menja ukupnu izloženost (vrednost AUC). Primena vildagliptina sa hranom rezultira smanjenim vrednostima  $C_{max}$  (19%) u poređenju sa primenom natašte. Međutim, stepen promene nije klinički značajan pa se vildagliptin može primenjivati sa hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

#### *Distribucija*

Vezanje vildagliptina za proteine plazme je malo (9,3%) i vildagliptin se jednako raspoređuje između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primene ( $V_{ss}$ ) je 71l, što upućuje na ekstravaskularnu raspodelu.

#### *Biotransformacija*

Glavni put eliminacije vildagliptina kod ljudi je metabolisanje, na koje otpada 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i proizvod je hidrolize cijano- dela molekula, na šta otpada 57% doze, nakon čega sledi proizvod hidrolize amida (4% doze). Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su bili uključeni pacovi sa manjkom 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 istovremena primena lekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibiše/indukuje CYP 450 enzime. Zbog toga nije verovatno da će vildagliptin uticati na metabolički klirens istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

#### *Eliminacija*

Nakon oralne primene [ $^{14}C$ ] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje mokraćom, a 15% doze pronađeno je u fecesu. Nakon oralne upotrebe 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primene kod zdravih ispitanika ukupni klirens vildagliptina u plazmi je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primene iznosi oko 2 sata. Poluvreme eliminacije nakon oralne upotrebe iznosi oko 3 sata.

#### *Linearnost/nelinearnost*

Vrednost  $C_{max}$  vildagliptina i površina ispod krive koncentracija - vreme (vrednost AUC) povećali su se 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 starosti i indeksa telesne mase (BMI). Pol ne utiče na inhibiciju DPP-4 vildagliptina.

Starost: kod zdravih starijih ispitanika ( $\geq 70$  godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32%, uz 18%-tno povećanje maksimalne koncentracije u plazmi u poređenju sa

mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove promene se ne smatraju klinički značajnim, međutim starost ne utiče na inhibiciju DPP-4 vildagliptina.

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

Oštećenje funkcije bubrega: kod ispitanika sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega sistemska izloženost vildagliptinu bila je povećana (vrednost  $C_{max}$  8-66%; vrednost AUC 32-134%), a ukupan klirens u plazmi je smanjen u poređenju sa ispitanicima kod kojih je funkcija bubrega bila normalna.

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

## Metformin

### *Resorpcija*

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

Nakon oralne upotrebe metformina resorpcija je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika resorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i šemama doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24-48 sati i u globalu su manje od 1  $\mu\text{g/ml}$ . U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima najveće koncentracije metformina u plazmi (vrednost  $C_{max}$ ) nisu prelazili 4  $\mu\text{g/ml}$ , čak i pri najvećim dozama.

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

### *Distribucija*

Vezivanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodeljuje u eritrocite. Srednji volumen raspodele ( $V_d$ ) je između 63-276 litara.

### *Biotransformacija*

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

### *Eliminacija*

Metformin se eliminiše putem bubrega. Bubrežni klirens metformina je  $>400 \text{ ml/min}$  što upućuje da se metformin uklanja glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon upotrebe oralne doze prividno poluvreme eliminacije je približno 6,5 sati. Ukoliko je funkcija bubrega oštećena, bubrežni klirens se smanjuje srazmerno smanjenju klirensa kreatinina i zbog toga se poluvreme eliminacije produžava što dovodi do povećanih koncentracija metformina u plazmi.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Ispitivanja kombinacije supstanci iz leka Taglin Met sprovedena na životinjama u trajanju do 13 nedelje. Nije utvrđena pojava novih toksičnih efekata koji su u vezi sa kombinacijom ovih dveju supstanci. Sledeći podaci odnose se na nalaze ispitivanja sprovedenih posebno sa vildagliptinom i metforminom.

### *Vildagliptin*

Zastoji intrakardijalnog sprovođenja impulsa zabeleženi su kod pasa, pri čemu doza koja ne izaziva efekat iznosi 15 mg/kg (7-struka izloženost kod ljudi na temelju vrednosti  $C_{max}$ ).

U studijama sprovedenim na pacovima i miševima zabeleženo je nakupljanje penastih alveolarnih makrofaga u plućima. Na pacovima je doza bez efekta bila 25 mg/kg (5-struka izloženost kod ljudi na temelju vrednosti AUC-a), a na miševima 750 mg/kg (142-struka izloženost kod ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, naročito mekana konzistencija stolice, prisustvo sluzi u stolici, dijareja i pri većim dozama, pojava krvi u stolici zapaženi su u studijama sprovedenim na psima. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva dejstvo.

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 usled upotrebe vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je ispitivana na pacovima i kunićima. Povećana incidenca talasastih rebra zapažena je na pacovima, a povezana je sa smanjenim parametrima telesne mase majke, pri čemu doza koja ne izaziva dejstvo iznosi 75 mg/kg (10-struka izloženost kod ljudi). U studijama sprovedenim na kunićima dolazi do smanjenja težine fetusa i promena na skeletu, koje upućuju na zastoje u razvoju, bile su zapažene samo u prisustvu teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez efekta iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost kod ljudi). Na pacovima je sprovedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Dejstvo je zapaženo samo u vezi sa toksičnošću po majku pri  $\geq 150$  mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje telesne mase i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti sprovedeno je na pacovima s oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti kod ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi). Nisu zabeležena povećanja incidence tumora koja bi se mogla pripisati upotrebi vildagliptina. Druga dvogodišnja studija kancerogenosti sprovedena na miševima sa oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zabeležena je povećana incidenca adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez efekta iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost kod ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez efekta iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost kod ljudi). Smatra se da povećana incidenca ovih tumora na miševima ne predstavlja značajan rizik za ljude na temelju nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo kod jedne vrste i velikih odnosa sistemske izloženosti kod kojih su tumori zabeleženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 nedelja na makaki majmunima zabeležene su lezije na koži pri dozama  $\geq 5$  mg/kg/dan. Ove lezije bile su dosledno smeštene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (otprilike odgovara vrednosti AUC izloženosti kod ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo mehurići. Oni su bili reverzibilni uprkos nastavljenoj terapiji i nisu bili povezani sa histopatološkim abnormalnostima. Perutanje, ljušćenje kože, kraste i rane na repu sa histopatološkim promenama koje su bile sa time povezane, zabeležene su kod doza  $\geq 20$  mg/kg/dan (približno 3-struka vrednost AUC izloženost kod ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi  $\geq 80$  mg/kg/dan. Lezije na koži nisu bile reverzibilne kod majmuna koji su dobijali terapiju dozom od 160 mg/kg/dan tokom 4-nedeljnog perioda oporavka.

#### Metformin

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalan PH102

Povidon K90

Magnezijum-stearat

Film obloga tablete

Opadry 03B220055 Yellow Powder:

HPMC 2019/Hipromeloza

Titan-dioksid

Talk

Makrogol 400/PEG

Gvožđe (III)-oksid, žuti

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

**6.3. Rok upotrebe**

2 godine

**6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Čuvati na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je OPA/Alu/PVC//Alu blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

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

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS, BEOGRAD (VRAČAR),

Brane Crnčevića 5,

Beograd

**8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Taglin Met, 50 mg/850 mg, film tableta: 000461542 2023

Taglin Met, 50 mg/1000 mg, film tableta: 000461543 2023

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

10.08.2026.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2026.

