

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Criteo<sup>®</sup> Duo, 850 mg + 50 mg, film tablete  
Criteo<sup>®</sup> Duo, 1000 mg + 50 mg, film tablete

INN: metformin, vildagliptin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Criteo Duo, 850 mg + 50 mg, film tablete*

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 1 mg laktoze u obliku laktoza, monohidrata.

*Criteo Duo, 1000 mg + 50 mg, film tablete*

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 10 mg laktoze u obliku laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Criteo Duo, 850 mg + 50 mg, film tablete*

Ovalna, bikonveksna, film tableta žute boje, dužine približno 20,2 mm i širine približno 8,1 mm.

*Criteo Duo, 1000 mg + 50 mg, film tablete*

Ovalna, bikonveksna, film tableta tamno žute boje, dužine približno 21,2 mm i širine približno 8,4 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Criteo Duo je indikovano kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti radi poboljšanja kontrole glikemije kod odraslih pacijenata sa dijabetes melitus-om tip 2:

- kod pacijenata kod kojih se ne može postići zadovoljavajuća kontrola glikemije samo metformin-hidrohloridom
- kod pacijenata koji se već leče kombinacijom odvojenih tableta metformin-hidrohlorida i vildagliptina
- u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje dijabetesa, uključujući insulin, kada oni ne omogućavaju adekvatnu glikemijsku kontrolu (*videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama*).

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

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

Doza antihiperглиkemijske terapije lekom Criteo Duo treba da bude individualizovana prema postojećem režimu pacijenta, efikasnosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najvišu preporučenu dnevnu dozu od 100 mg vildagliptina. Terapija lekom Criteo Duo se može započeti sa jačinom film tablete ili od 850 mg + 50 mg ili od 1000 mg + 50 mg dva puta na dan, kao jedna tableta ujutro i druga tableta uveče.

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

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

### Posebne populacije

#### Starije osobe ( $\geq$ 65 godina)

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji pacijenti imaju sklonost smanjenju funkcije bubrega, kod starijih pacijenata koji uzimaju lek Criteo Duo treba redovno pratiti funkciju bubrega (*videti odeljke 4.4 i 5.2*).

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Ukoliko nije raspoloživa adekvatna jačina leka Criteo Duo, treba primeniti pojedinačne komponente umesto fiksne kombinacije.

GFR mL/min	Metformin	Vildagliptin
60 - 89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Smanjenje doze se može razmotriti u odnosu na smanjenje	Bez podešavanja doze.

	funkcije bubrega.	
45 - 59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza je najviše polovina maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 50 mg.
30 - 44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza je najviše polovina maksimalne doze.	
< 30	Metformin je kontraindikovano.	

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Lek Criteo Duo se ne sme primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući i one kod kojih su vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) pre početka terapije bile > 3 vrednosti gornje granice normale (GGN) (*videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.8*).

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primene

Oralna primena.

Uzimanje leka Criteo Duo uz obrok ili neposredno posle obroka može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane sa primenom metformina (*videti odeljak 5.2*).

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Bilo koji tip akutne metaboličke acidoze (kao što su laktatna acidoza, dijabetička ketoacidoza)
- Dijabetička prekoma
- Teška bubrežna insuficijencija (GFR < 30 mL/min) (*videti odeljak 4.4*)
- Akutna stanja koja mogu promeniti funkciju bubrega, kao što su:
  - dehidracija
  - teška infekcija
  - šok
  - intravaskularna primena kontrastnih sredstava na bazi joda (*videti odeljak 4.4*).
- Akutna ili hronična bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva, kao što su:
  - srčana ili respiratorna insuficijencija
  - 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**

#### Opšta

Lek Criteo Duo nije zamena za insulin kod pacijenata kojima je potreban insulin i ne sme se primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip I.

#### Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je vrlo retka, ali ozbiljna metabolička komplikacija koja se najčešće javlja usled akutnog pogoršanja funkcije bubrega ili kardiorespiratorne bolesti ili sepse. Akumulacija metformina se javlja tokom akutnog pogoršanja funkcije bubrega i povećava rizik od nastanka laktatne acidoze.

U slučajevima dehidracije (teška dijareja ili povraćanje, febrilnost ili smanjen unos tečnosti), metformin treba privremeno ukinuti i kontaktirati profesionalnog zdravstvenog radnika.

Terapiju lekovima koji mogu akutno da oštete funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i nesteroidni antiinflamatorni lekovi-NSAIL) treba započeti uz oprez kod pacijenata koji su na terapiji metforminom. Ostali faktori rizika za nastanak laktatne acidoze su prekomerni unos alkohola, insuficijencija jetre, nedovoljno kontrolisan dijabetes, ketoza, produžen post/gladovanje i bilo koje stanje povezano s hipoksijom kao i istovremena primena lekova koji mogu izazvati laktatnu acidozu (*videti odeljke 4.3 i 4.5*).

Pacijente i/ili osobe koje pružaju negu treba informisati o riziku od nastanka laktatne acidoze. Laktatna acidoza se karakteriše acidoznom dispnejom, abdominalnim bolom, grčevima u mišićima, astenijom i hipotermijom praćenu komom. Ukoliko je suspektno da se ovi simptomi mogu javiti, pacijent treba da prestane sa uzimanjem metformina i odmah zatraži medicinsku pomoć. Dijagnostički laboratorijski nalazi su smanjen pH krvi (<7,35), povećani nivoi laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anjonski zjap i odnos laktati/piruvati.

#### Primena kontrastnih sredstava na bazi joda

Intravaskularna primena kontrastnih sredstava na bazi joda može dovesti do kontrastom indukovane nefropatije, koja kao posledicu ima akumulaciju metformina i povećan rizik od laktatne acidoze. Sa primenom metformina treba prestati pre ili za vreme pregleda i ne treba ga primenjivati 48 sati nakon toga, i tada samo ako je urađena ponovna procena funkcije bubrega i utvrđeno da je ona normalna (*videti odeljke 4.2 i 4.5*).

#### Funkcija bubrega

Glomerularnu filtraciju treba proceniti pre početka terapije i kasnije redovno (*videti odeljak 4.2*). Metformin je kontraindikovano kod pacijenata sa vrednostima GFR < 30 mL/min i njegovu primenu treba privremeno obustaviti u slučaju prisustva stanja koja menjaju funkciju bubrega (*videti odeljak 4.3*).

Istovremeno primenjeni lekovi koji bi mogli uticati na funkciju bubrega, dovesti do značajne hemodinamske promene ili inhibirati bubrežni transport i povećati sistemsku izloženost metforminu, treba da se koriste uz oprez (*videti odeljak 4.5*).

#### Oštećenje funkcije jetre

Pacijente sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući one sa vrednostima ALT ili AST > 3 puta u odnosu na gornju granicu uobičajenih vrednosti, ne treba lečiti lekom Criteo Duo (*videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.8*).

#### Praćenje enzima jetre

Retko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja funkcije jetre (uključujući hepatitis) pri primeni vildagliptina. U tim slučajevima pacijenti su bili bez simptoma i kliničkih posledica, a testovi funkcije jetre su se vratili na normalu nakon prekida terapije. Testove funkcije jetre treba uraditi pre početka terapije lekom Criteo Duo, kako bi se utvrdile početne vrednosti. Funkciju jetre treba pratiti tokom terapije lekom Criteo Duo u razmacima od 3 meseca tokom prve godine terapije i povremeno nakon toga. Pacijente kod kojih se pojave povećane vrednosti transaminaza treba pratiti sprovođenjem druge procene funkcije jetre u cilju potvrde nalaza pa nakon toga kontrolisati čestim testovima funkcije jetre sve dok se neuobičajene vrednosti ne vrata na normalu. Ako povećane vrednosti AST-a ili ALT-a ostanu na nivou 3 puta veće od gornjih granica uobičajenih vrednosti ili veće, preporučuje se prekid terapije lekom Criteo Duo. Kod pacijenata kod kojih se pojavi žutica ili drugi znaci koji upućuju na poremećaj funkcije jetre treba prekinuti terapiju lekom Criteo Duo.

Nakon prekida terapije lekom Criteo Duo i normalizacije testova funkcije jetre, terapiju lekom Criteo Duo ne treba ponovo započinjati.

#### Poremećaji kože

U pretkliničkim toksikološkim ispitivanjima sa vildagliptinom zabeležene su kožne lezije, uključujući pojavu plikova i ulceracija na ekstremitetima majmuna (*videti odeljak 5.3*). Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana učestalost kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo kod pacijenata sa dijabetičkim komplikacijama na koži. Nadalje, nakon stavljanja leka u promet postoje izveštaji o buloznim i

eksfolijativnim kožnim lezijama. Zbog toga se, sprovodeći rutinsku negu dijabetičkog pacijenta, preporučuje praćenje kožnih promena, kao što je pojava plikova ili ulceracija.

#### Akutni pankreatitis

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

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

#### Hipoglikemija

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

#### Hirurška intervencija

Primena metformina se mora prekinuti u vreme operacije pod opštom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. Sa terapijom se sme ponovno započeti nakon 48 sati od hirurške intervencije ili ponovnog uspostavljanja oralne ishrane i pod uslovom da je urađena ponovna procena funkcije bubrega i utvrđeno da je ona stabilna.

#### Lek Criteo Duo sadrži laktozu, monohidrat

Lek Criteo Duo, film tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukoze-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

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

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

#### Metformin

##### Kombinacije koje se ne preporučuju

##### *Alkohol*

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

##### *Kontrastna sredstva na bazi joda*

Sa primenom metformina treba prestati pre ili za vreme pregleda i ne treba ga primenjivati 48 sati nakon toga, i tada samo ako je urađena ponovna procena funkcije bubrega i utvrđeno da je ona normalna (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

##### Kombinacije koje treba primenjivati sa oprezom

Neki lekovi mogu negativno da utiču na funkciju bubrega što može da poveća rizik od laktatne acidoze npr. NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze II (COX II inhibitori), ACE inhibitore, antagonist receptora angiotenzina II i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kada se započinje terapija ovim lekovima ili primenjuju istovremeno u kombinaciji sa metforminom, pažljivi nadzor funkcije bubrega je neophodan.

Glukokortikoidi, beta-2-agonisti i diuretici poseduju intrinzičko hiperglikemijsko dejstvo. Pacijenti se moraju informisati i češće im se kontrolisati glukoza u krvi, posebno na početku terapije. Ako je potrebno, dozu leka Criteo Duo treba prilagoditi za vreme istovremene primene i posle njenog završetka.

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) mogu sniziti koncentraciju glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperглиkemijskog leka treba prilagoditi tokom terapije sa drugim lekom i posle njenog završetka.

Istovremena primena lekova koji interaguju sa uobičajenim tubularnim transportnim sistemima uključenim u eliminaciju metformina putem bubrega (npr. inhibitori transportera organskih katjona-2 [OCT2] / proteina za ekstruziju više lekova i toksina [MATE] kao što su ranolazin, vandetanib, dolutegravir i cimetidin) mogla bi povećati sistemska izloženost metforminu.

#### Vildagliptin

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

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

Ispitivanja interakcija među lekovima sa digoksinom (P-glikoproteinski supstrat) i varfarinom (CYP2C9 supstrat) 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 posle istovremene primene sa vildagliptinom. Ovo, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

#### Istovremena primena sa ACE inhibitorima

Postoji povećan rizik od nastanka angioedema kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitore (*videti odeljak 4.8*).

Kao i sa drugim antidijabetičkim lekovima, hipoglikemijski efekat vildagliptina može biti smanjen efektom nekih lekova, uključujući tiazidne diuretike, kortikosteroide, lekove sa dejstvom tiroidnih hormona i simpatomimetika.

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

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni leka Criteo Duo kod trudnica. Ispitivanja metformina na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja vildagliptina na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama. Ispitivanja metformina i vildagliptina na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je toksični efekat na plod dokazan pri dozama toksičnim za majku (*videti odeljak 5.3*). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lek Criteo Duo ne treba primenjivati u toku trudnoće.

#### Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se i metformin i vildagliptin izlučuju u mleko. Nije poznato da li se vildagliptin izlučuje u majčino mleko, ali se metformin izlučuje u malim količinama u majčino mleko. Zbog mogućeg rizika od hipoglikemije kod novorođenčeta, povezanog sa primenom metformina, kao i zbog nedovoljno podataka kod ljudi vezanih za vildagliptin, lek Criteo Duo se ne sme primenjivati tokom dojenja (*videti odeljak 4.3*).

#### Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja o dejstvu leka Criteo Duo 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 oseće vrtoglavicu kao neželjeno dejstvo treba da izbegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

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

Nisu sprovedena terapijska klinička ispitivanja sa lekom Criteo Duo, međutim bioekvivalencija leka Criteo Duo sa istovremeno primenjenim metforminom i vildagliptinom je dokazana (*videti odeljak 5.2*).

Većina neželjenih reakcija je bila blaga i prolazna i nije bilo potrebno prekidati terapiju. Nije utvrđena povezanost između neželjenih dejstava i starosne dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze. Primena vildagliptina povezana je sa rizikom od razvoja pankreatitisa. Zabeležena je laktoacidoza nakon primene metformina, pogotovo kod pacijenata koji u osnovi imaju oštećenu funkciju bubrega (*videti odeljak 4.4*).

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata koji su primali vildagliptin u dvostruko slepim kliničkim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sistema i apsolutnoj učestalosti. Učestalost se definiše kao veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

Klasifikacija sistema organa – neželjena reakcija	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 respiracije vitamina B <sub>12</sub> i laktoacidoza	Veoma retko*
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Vrtoglavica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
Metalni ukus	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 kožne lezije, 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
* Neželjene reakcije su zabeležene kod pacijenata koji su primali metformin kao monoterapiju i koje nisu zapažene kod bolesnika koji su primali fiksne kombinacije doza metformin+vildagliptin.	
<sup>†</sup> U skladu sa iskustvom nakon stavljanja leka u promet.	

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### Metformin

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

Smanjena resorpcija vitamina B<sub>12</sub> uz pad koncentracije u serumu vrlo je retko primećena kod pacijenata koji su dugotrajno lečeni metforminom. Preporučuje se uzeti u obzir ovu etiologiju 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.

##### *Poremećaji gastrointestinalnog trakta*

Neželjene reakcije gastrointestinalnog trakta pojavljuju se najčešće na početku terapije i spontano se povlače u većini slučajeva. Kako bi se sprečile, preporučuje se primena metformina u 2 dnevne doze tokom ili nakon obroka. Sporo povećavanje doze može takođe poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

#### 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. U podacima iz kontrolisanih ispitivanja monoterapije i ispitivanja leka kao dodatne terapije u trajanju od 24 nedelje, učestalost povećanja ALT-a i AST-a  $\geq 3$  x 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 dva puta dnevno i 0,2% za sve komparatore. Ova



povećanja transaminaza su uopšteno bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana sa holestazom ili žuticom.

#### *Angioedem*

Kod pacijenata lečenih vildagliptinom zabeleženi su retki slučajevi angioedema sa sličnom stopom učestalosti kao u kontrolnim grupama. Veći procenat slučajeva je zabeležen kada se vildagliptin davao u kombinaciji sa ACE inhibitorom. Većina događaja je bila blagog intenziteta i povukla se tokom dalje terapije vildagliptinom.

#### *Hipoglikemija*

Učestalost hipoglikemije je bila povremeno kad se vildagliptin (0,4 %) koristio kao monoterapija u uporednim kontrolisanim ispitivanjima monoterapije sa aktivnim komparatorom ili placebo (0,2 %). Nisu zabeleženi teški ili ozbiljni događaji hipoglikemije. Kad se koristio kao dodatak metforminu, hipoglikemija se pojavila u 1 % bolesnika lečenih vildagliptinom i u 0,4 % bolesnika lečenih placebo. Kad je dodat pioglitazon, hipoglikemija se pojavila u 0,6 % bolesnika lečenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika lečenih placebo. Kad je dodat derivat sulfoniluree, hipoglikemija se pojavila u 1,2 % bolesnika lečenih vildagliptinom i u 0,6 % bolesnika lečenih placebo. Kad su dodati derivati sulfoniluree i metformin, hipoglikemija se pojavila u 5,1 % bolesnika lečenih vildagliptinom i u 1,9 % bolesnika lečenih placebo. Kod pacijenata koji su uzimali vildagliptin u kombinaciji s insulinom, učestalost hipoglikemije je bila 14 % za vildagliptin i 16 % za placebo.

#### 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 Criteo Duo.

#### *Metformin*

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

#### *Vildagliptin*

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

#### Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja vildagliptinom su dobijene iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze kod zdravih ispitanika koji su uzimali vildagliptin tokom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se 3 slučaja bolova u mišićima i pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, groznice, edema i prolazno povećanje koncentracije lipaze. Pri dozi od 600 mg kod jednog ispitanika došlo je do edema stopala i šaka i porasta koncentracije kreatin fosfokinaze (CPK), AST, C-reaktivnog proteina (CRP) i

mioglobina. Kod tri druga ispitanika došlo je do edema stopala, sa parestezijom u 2 slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog leka, svi simptomi i neuobičajene vrednosti laboratorijskih testova su se povukli bez terapije.

### Terapija

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

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); kombinacije lekova koje snižavaju glukozu u krvi za oralnu primenu

**ATC šifra:** A10BD08

### Mehanizam dejstva

Lek Criteo Duo sadrži kombinaciju dva antihiperглиkemijska leka sa komplementarnim mehanizmima delovanja za poboljšanje kontrole glikemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2: metformin-hidrochlorid, pripadnik grupe bigvanidina i vildagliptin, pripadnik grupe stimulatora Langerhansovih ostrvaca.

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

### Farmakodinamski efekti

#### *Metformin*

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

Metformin može vršiti svoj efekat na smanjenje glukoze putem tri mehanizma:

- smanjenjem hepaticke produkcije glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize
- u mišićima umerenim povećanjem osetljivosti na insulin, poboljšavajući periferno preuzimanje i korišćenje glukoze
- odlaganjem intestinalne resorpcije glukoze.

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

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

Prospektivno randomizovano ispitivanje UKPDS (*UK Prospective Diabetic Study*) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u dijabetes melitusu tip 2. Analiza rezultata kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom lečenih metforminom nakon neuspeha terapije samo dijetom je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetičku komplikaciju u grupi lečenoj metforminom (29,8 događaja/1000 pacijent-godina) u poređenju sa grupom pacijenata koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 pacijent-godina),  $p=0,0023$ , i u poređenju sa grupama lečenim

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

### *Vildagliptin*

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

Primena vildagliptina rezultuje brзом i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4 koja dovodi do povećane endogene vrednosti inkretinskih hormona GLP-1 i GIP natašte i postprandijalno.

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

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

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

Pri terapiji vildagliptinom nije zapažen poznati učinak odloženog pražnjenja želuca usled povećane koncentracije GLP-1.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Dodatak vildagliptina pacijentima kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije uprkos monoterapiji metforminom rezultovao je nakon 6-mesečne terapije dodatnom statistički značajnom srednjom vrednošću smanjenja HbA<sub>1c</sub> u poređenju sa placebo (razlika između grupa od -0,7% do -1,1% za vildagliptin u dozi od 50 mg i 100 mg). Procenat pacijenata koji su postigli smanjenje HbA<sub>1c</sub>  $\geq 0,7\%$  u odnosu na početnu vrednost bio je statistički značajno veći u 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 upoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) sa pioglitazonom (30 mg jednom dnevno) kod pacijenata kod kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja sniženja HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početnu vrednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatak vildagliptina metforminu i -1,0% uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrednost dobitka na telesnoj masi od +1,9 kg bila je zapažena kod pacijenata koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u poređenju sa +0,3 kg kod onih pacijenata koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine upoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) sa glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) kod pacijenata lečenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrednosti sniženja HbA<sub>1c</sub> bile su -0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrednosti HbA<sub>1c</sub> od

7,3%. Promena telesne mase uz vildagliptin bila je - 0,2 kg u odnosu na + 1,6 kg uz glimepirid. Učestalost hipoglikemije bila je značajno manja u grupi koja je lečena vildagliptinom (1,7%) nego u grupi koja je lečena glimepiridom (16,2%). Na krajnjem parametru praćenja ispitivanja (2 godine) vrednost HbA<sub>1c</sub> je bila slična početnim vrednostima u obe terapijske grupe uz očuvane promene u telesnoj masi i razlike u hipoglikemiji.

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

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

Randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje koje je trajalo 24 nedelje, sprovedeno je sa 318 pacijenata radi procene efikasnosti i bezbednosti primene vildagliptina (50 mg dva puta 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 snizio HbA<sub>1c</sub> u poređenju sa placebom. Srednja vrednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrednosti HbA<sub>1c</sub> od 8,8% bila je - 0,76%.

Petogodišnje multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje (VERIFY) sprovedeno je kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 radi ocenjivanja učinka rane kombinovane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standard lečenja, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje sledi kombinacija sa vildagliptinom (grupa sa sekvencijskom terapijom) (N = 1003) kod novodijagnostifikovanih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Kombinovani režim sa vildagliptinom 50 mg dva puta dnevno plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vreme do potvrđenog neuspeha početne terapije” (HbA<sub>1c</sub> vrednost  $\geq 7$  %) u odnosu na monoterapiju metforminom kod prethodno nelečenih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tokom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p < 0,001). Učestalost neuspeha početne terapije (HbA<sub>1c</sub> vrednost  $\geq 7$  %) bila je 429 (43,6 %) bolesnika u grupi sa ranom kombinovanom terapijom i 614 (62,1 %) bolesnika u grupi sa sekvencijskom terapijom.

Randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje u trajanju od 24 nedelje, sprovedeno je sa 449 pacijenata radi procene efikasnosti i bezbednosti primene vildagliptina (50 mg dva puta na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili mešavinom premiksovanog insulina prethodno doziranog insulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istovremenu primenu metformina (N=276) ili bez istovremene primene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji sa insulinom značajno je snizio HbA<sub>1c</sub> u poređenju sa placebom. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na prosečnu početnu vrednost HbA<sub>1c</sub> 8,8% bilo je -0,72%. U podgrupama lečenim insulinom sa ili bez istovremene primene metformina prosečno sniženje HbA<sub>1c</sub>, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je - 0,63% odnosno - 0,84%. Učestalost hipoglikemije u ukupnoj populaciji je bila 8,45 u grupi lečenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u grupi lečenoj placebom. Kod pacijenata koji su primali vildagliptin 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 dijabetes melitusom tip 2 kod kojih terapijom insulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosečna doza insulina kratkog ili dugog delovanja 80 i.j./dan), prosečno sniženje HbA<sub>1c</sub> kad je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) bio dodat

insulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je insulinu bio dodat placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Učestalost hipoglikemije bila je niža u grupi lečenoj vildagliptinom nego u grupi lečenoj 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 kliničkih ispitivanja monoterapije i kombinovane terapije u trajanju od 2 i više godina (srednja izloženost vildagliptinu 50 nedelja i 49 nedelja komparatorima) koja je pokazala da terapija vildagliptinom nije bila udružena sa povećanjem kardiovaskularnog rizika u odnosu na komparatore. Kompozitni parametar praćenja utvrđenih velikih kardiovaskularnih događaja (MACE) uključujući akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt je bio sličan za vildagliptin u odnosu na aktivne i placebo komparatore [Mantel – Haenszel odnos rizika (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61 – 1,11)]. MACE se pojavio u 83 od 9 599 (0,86%) pacijenata na terapiji i kod 85 od 7 102 (1,20%) pacijenata na terapiji komparatorom. Procena svake pojedinačne MACE komponente je pokazala da nema povećanja rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji srčane insuficijencije definisani kao srčana insuficijencija koja zahteva hospitalizaciju ili novi početak srčane insuficijencije su prijavljeni kod 41 (0,43%) pacijenta na terapiji vildagliptinom i 32 pacijenta (0,45%) na terapiji komparatorom sa M-H RR 1,08 (95% CI 0,68 – 1,70).

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove (EMA) je izostavila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka metformin u kombinaciji sa vildagliptinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa dijabetes melitusom tip 2 (*videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni*).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Fiksna kombinacija metformin/vildagliptin

#### *Resorpcija*

Potvrđena je biološka ekvivalentnost tri jačine doza metformin/vildagliptin kombinacije (500 mg/50 mg, 850 mg/50 mg i 1000 mg/50 mg) u poređenju sa slobodnom kombinacijom tableta metformin-hidrohlorida i vildagliptina u odgovarajućim dozama

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

Farmakokinetički podaci pojedinačnih aktivnih komponenti:

### Metformin

#### *Resorpcija*

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

Nakon oralne primene resorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika resorpcije metformina nije linearna. Pri uobičajenim dozama i režimima doziranja metformina koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24-48 sati i generalno su manje od 1 mikrogram/mL. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima maksimalne koncentracije metformina u plazmi ( $C_{max}$ ) nisu prelazile 4 mikrograma/mL, čak i pri najvišim dozama.

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

### *Distribucija*

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

### *Biotransformacija*

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

### *Eliminacija*

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

### Vildagliptin

#### *Resorpcija*

Nakon peroralne primene našte, vildagliptin se brzo resorbuje pri čemu su maksimalne koncentracije u plazmi zapažene posle 1,7 sati. Hrana neznatno odlaže vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne menja ukupnu izloženost (PIK). Primena vildagliptina sa hranom rezultuje smanjenim  $C_{max}$  (19%) u poređenju sa primenom na prazan stomak. Međutim, stepen promene nije klinički značajan pa se vildagliptin može primenjivati sa hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

#### *Distribucija*

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

#### *Metabolizam*

Glavni put eliminacije vildagliptina kod ljudi je metabolizam, koji čini 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano dela molekula, koji čini 57% doze, nakon čega sledi proizvod hidrolize amida (4% doze). Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišćeni pacovi sa deficijencijom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 delimično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metaboliše enzimima CYP 450 do bilo kog merljivog opsega i zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utiče istovremeno primena lekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/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 peroralne primene [ $^{14}C$ ] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u urin, a 15% doze pronađeno je u stolici. Nakon oralne primene 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primene kod zdravih ispitanika ukupni plazma i bubrežni klirens vildagliptina je 41 L/sat, odnosno 13 L/sat. Srednja vrednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primene iznosi oko 2 sata. Poluvreme eliminacije nakon oralne primene iznosi oko 3 sata.

#### *Linearnost/nelinearnost*

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

#### *Karakteristike kod pacijenata*

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

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

Oštećenje 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 je bila povećana ( $C_{\max}$  8 – 66%; PIK 32 – 134%), a ukupan telesni klirens smanjen u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega.

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

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

#### Metformin

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

#### Vildagliptin

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

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

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

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

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

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti sprovedeno je na pacovima sa oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja učestalosti tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga dvogodišnja studija karcinogenosti sprovedena je na miševima sa oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana

učestalost adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez efekta iznosi 500 mg/kg (59 puta veća od izloženosti kod ljudi). Smatra se da povećana učestalost tih tumora kod miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na osnovu nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo kod jedne vrste i velikih ispitivanja sistemske izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

*Criteo Duo 850 mg + 50 mg:*

*Jezgro:*

- Hidroksipropilceluloza (E463)
- Kopovidon
- Laktoza, monohidrat
- Magnezijum-stearat (E470b).

*Film:*

- Opadry® Yellow 03F220121 [hipromeloza (E464), titan-dioksid (E171), makrogol 6000 (E1521), talk (E553b), gvožđe (III)-oksid, žuti (E172), gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)].

*Criteo Duo 1000 mg + 50 mg:*

*Jezgro:*

- Hidroksipropilceluloza (E463)
- Kopovidon
- Laktoza, monohidrat
- Magnezijum-stearat (E470b).

*Film:*

- Opadry® Yellow 03F220122 [hipromeloza (E464), titan-dioksid (E171), makrogol 6000 (E1521), talk (E553b), gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)].

### 6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### 6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.



## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je oPA/Al/PVC – Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera (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**

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb Vršac

## **8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Criteo Duo, 850 mg + 50 mg, film tablete: 515-01-00759-20-001*

*Criteo Duo, 1000 mg + 50 mg, film tablete: 515-01-00760-20-001*

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

*Criteo Duo, 850 mg + 50 mg, film tablete*

Datum prve dozvole: 30.12.2022.

*Criteo Duo, 1000 mg + 50 mg, film tablete*

Datum prve dozvole: 08.02.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2022.