

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Agnis[®] Plus, 850 mg/ 50 mg, film tablete

Agnis[®] Plus, 1000 mg/50 mg, film tablete

INN: metformin/ vildagliptin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Agnis Plus, 850 mg/ 50 mg, film tablete

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 2,8 mg laktoze, monohidrata.

Agnis Plus, 1000 mg/50 mg, film tablete

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 4,2 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Agnis Plus, 850 mg/ 50 mg film tablete:

Žute, bikonveksne i ovalne film tablete sa oznakom „50“ na jednoj strani i „850“ na drugoj strani.

Agnis Plus 1000 mg/50 mg film tablete:

Žute, bikonveksne i ovalne film tablete sa oznakom „50“ na jednoj strani i „1000“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Agnis Plus je indikovano u terapiji dijabetes melitusa tip 2:

- Lek Agnis Plus je indikovano u terapiji odraslih pacijenata kod kojih se ne može postići zadovoljavajuća kontrola glikemije primenom oralnog metformina u maksimalno podnošljivoj dozi ili kod pacijenata koji se već leče kombinacijom odvojenih tableta vildagliptina i metformina.
- Lek Agnis Plus je indikovano u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree (tj. trojnoj kombinovanoj terapiji) kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti kod odraslih pacijenata kod kojih je kontrola glikemije sa metforminom i sulfonilureom neodgovarajuća.
- Lek Agnis Plus je indikovano u trojnoj kombinovanoj terapiji sa insulinom kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti za poboljšanje kontrole glikemije kod odraslih pacijenata kod kojih je stabilna doza insulina i metformina ne omogućava odgovarajuću kontrolu glikemije.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

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

Doza antihiperглиkemijske terapije lekom Agnis Plus mora biti individualizovana prema postojećem režimu pacijenta, efikasnosti i podnošljivosti, ne prelazeći pritom najveću preporučenu dnevnu dozu od 100 mg vildagliptina. Lečenje lekom Agnis Plus se može započeti sa jačinom tablete ili od 850 mg/50 mg ili od 1000 mg/50 mg dva puta dnevno, kao jedna tableta ujutro i druga uveče.

- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvećoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom:
Uobičajena početna doza leka Agnis Plus mora biti 50 mg vildagliptina dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg), plus dosadašnja doza metformina.
- Kod pacijenata koji prelaze sa istovremene primene vildagliptina i metformina kao posebnih tableta:
Doziranje lekom Agnis Plus je potrebno započeti u dosadašnjim dozama vildagliptina i metformina.
- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnog terapijom, kombinacijom metformina i derivatima sulfoniluree:
Doza leka Agnis Plus mora biti 50 mg vildagliptina dva puta dnevno (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kada se lek Agnis Plus primenjuje u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree, potrebno je razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.
- Kod pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnog kombinovanom terapijom insulinom i najvećom podnošljivom dozom metformina:
Doza leka Agnis Plus mora biti 50 mg vildagliptina dva puta dnevno (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 sa tiazolidindionom.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (\geq 65 godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega

Funkciju glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate, GFR*) treba proceniti pre početka terapije lekovima koji sadrže metformin kao i najmanje jednom godišnje nakon toga. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dalje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih pacijenata, funkciju bubrega treba češće proveravati, npr. svakih 3-6 meseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podeliti u 2-3 dnevne doze. Faktore koji mogu povećati rizik od laktatne acidoze (videti odeljak 4.4) potrebno je proveriti pre nego što počne da se razmatra uvođenje metformina pacijentima sa GFR $<$ 60 mL/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina leka Agnis Plus, potrebno je primeniti pojedinačne komponente posebno umesto fiksne kombinacije.

GFR mL/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti smanjenje doze s obzirom na to da se smanjuje funkcija 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 Agnis Plus se ne sme primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući pacijente koji su pre započinjanja terapije imali tri puta veće vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) od gornje granice normalnih vrednosti (GGN) (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.8)

Pedijatrijska populacija

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

Način primene

Oralna upotreba.

Uzimanje leka Agnis Plus uz obrok ili neposredno posle obroka može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane sa uzimanjem 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 koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktatna acidoza, dijabetesna ketoacidoza);
- Dijabetesna pretkoma;
- Teška insuficijencija bubrega (GFR<30 mL/min) (videti odeljak 4.4);
- Akutna stanja koja mogu promeniti funkciju bubrega, kao što su:
 - dehidracija,
 - teška infekcija,
 - šok,
 - intravaskularna primena jodnih kontrasta (videti odeljak 4.4);
- Akutna ili hronična bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva, kao što je:
 - insuficijencija srca ili disanja,
 - 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 Agnis Plus nije zamena za insulin kod pacijenata kojima je potreban insulin i ne treba se primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1.

Laktatna acidoza

Laktatna acidoza je veoma retka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega, kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktatne acidoze.

U slučaju dehidracije (teški proliv ili povraćanje, povišene telesne temperature ili smanjenog unosa tečnosti), potrebno je privremeno prekinuti primenu metformina i preporuka je da se obratite zdravstvenom radniku.

Kod pacijenata koji su lečeni metforminom potreban je oprez kada se započinje sa primenom lekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi faktori rizika za laktatnu acidozu su prekomerni unos alkohola, insuficijencija jetre, loše regulisana šećerna bolest, ketoza, produženo gladovanje i bilo koje stanje povezano sa hipoksijom, kao i istovremena primena lekova koji mogu izazvati laktatnu acidozu (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili negovatelji moraju biti informisani o riziku od laktatne acidoze. Laktatnu acidozu karakteriše: acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje sledi koma. U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba da prestane da uzima metformin i odmah da potraži pomoć lekara. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi ($<7,35$), povećane vrednosti laktata u plazmi (>5 mmol/L) i povećan anjonski zjap i odnos laktata i piruvata.

Primena jodnih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primena jodnih kontrastnih sredstava u radiološkim ispitivanjima može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktatne acidoze. Zbog toga što lek Agnis Plus sadrži metformin kao aktivnu supstancu mora se prekinuti njegovo uzimanje pre ili za vreme pregleda i ne treba ga primenjivati 48 sati nakon toga, a tada samo ako je urađena ponovna procena funkcije bubrega i utvrđeno da je ona stabilna (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Oštećenje funkcija bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Lek Agnis Plus se ne sme primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući pacijente koji su pre započinjanja terapije imali tri puta veće vrednosti ALT i AST od GGN (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 ovim slučajevima, pacijenti su uglavnom bili bez simptoma i kliničkih sekvela, a rezultati ispitivanja funkcije jetre su se vratili na normalne vrednosti posle prekida terapije. Testove funkcije jetre treba uraditi pre početka terapije lekom Agnis Plus kako bi se utvrdile početne vrednosti kod pacijenta. Testove funkcije jetre treba pratiti tokom terapije lekom Agnis Plus u vremenskim intervalima od 3 meseca tokom prve godine terapije, a nakon toga povremeno. Kod pacijenata kod kojih dođe do povećane vrednosti transaminaza treba utvrditi drugu procenu funkcije jetre, da bi se potvrdio nalaz, i nakon toga treba češće raditi testove funkcije jetre dok se izmenjene vrednosti ne vrate u normalu. Ukoliko se porast vrednosti AST ili ALT koji je trostruko veći od normalnih vrednosti ili veći održava, preporučuje se obustava terapije lekom Agnis Plus.

Nakon obustavljanja terapije lekom Agnis Plus i normalizacije testova funkcije jetre (engl. *liver function tests-LFT*), terapiju lekom Agnis plus ne treba ponovo započinjati.

Poremećaji kože

Lezije na koži, uključujući plikove i ulceracije, zabeležene na ekstremitetima majmuna, prijavljene su u pretkliničkim toksikološkim studijama (videti odeljak 5.3). Iako nisu primećene lezije na koži u povećanoj incidenci u kliničkim studijama, iskustva na pacijentima sa dijabetesnim komplikacijama na koži su ograničena. Nadalje, nakon stavljanja leka u promet postoje izveštaji o buloznim i ekfolijativnim kožnim lezijama. Zbog toga se, kako bi se održala rutina u nezi pacijenata sa dijabetesom, preporučuje praćenje promena na koži, kao što su plikovi ili ulceracije.

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, vildagliptin ne treba ponovo uzimati. Potreban je oprez kod pacijenata sa prethodnim akutnim pankreatitisom.

Hipoglikemija

Poznato je da derivati sulfoniluree izazivaju hipoglikemiju. Pacijenti koji uzimaju vildagliptin u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree mogu biti izloženi riziku od nastanka hipoglikemije. Zato, je potrebno razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree, kako bi se smanjio rizik od nastanka hipoglikemije.

Hirurška intervencija

Primena metformina se mora prekinuti u vreme hirurške intervencije 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.

Pomoćne supstance

Lek Agnis Plus, film tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-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 Agnis Plus. Sledeći navodi odražavaju informacije dostupne za svaku pojedinačnu aktivnu supstancu

Metformin

Kombinacije koje se ne preporučuju

Alkohol

Intoksikacija alkoholom je povezana sa povećanim rizikom od nastanka laktatne acidoze, naročito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodna kontrastna sredstva

Primena metformina se mora prekinuti pre ili za vreme radioloških ispitivanja i sa njegovom primenom se sme ponovno započeti tek nakon 48 sati od radiološkog ispitivanja, pod uslovom da je urađena ponovna procena funkcije bubrega i utvrđeno da je ona stabilna (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Katjonske aktivne supstance

Katjonske aktivne supstance koje se eliminišu bubrežnom tubularnom sekrecijom (npr. cimetidin) mogu ući u interakciju sa metforminom nadmećući se za zajednički bubrežni tubularni transportni sistem i posledično usporiti eliminaciju metformina, što može povećati rizik od nastanka laktatne acidoze. Ispitivanje na zdravim dobrovoljcima je pokazalo da cimetidin primenjen u dozi od 400 mg dvaput na dan povećava sistemsku izloženost (vrednost PIK) metforminu za 50%. Zato treba pažljivo pratiti glikemiju, prilagođavati dozu unutar preporučenog doziranja i razmotriti promenu terapije šećerne bolesti ako se istovremeno primenjuju katjonski lekovi koji se eliminišu bubrežnom tubularnom sekrecijom (videti odeljak 4.4).

Kombinacije koje treba primenjivati sa oprezom

Neki lekovi mogu štetno da utiču na funkciju bubrega, što može povećati rizik od nastanka laktatne acidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagonist 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 dejstvo. Pacijenti se moraju informisati i češće im se kontrolisati glukoza u krvi, posebno na početku terapije. Ako je potrebno, dozu leka Agnis Plus treba prilagoditi za vreme istovremene primene i posle njenog završetka.

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

Vildagliptin

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije sa lekovima sa kojima se istovremeno primenjuje. Pošto vildagliptin nije supstrat enzima citrohroma P (CYP) 450 i nema inhibitorna niti induktivna dejstva na enzime CYP 450, malo je verovatno da će interagovati 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 pokazala 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.

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 antidijabeticima, određene aktivne supstance, uključujući tiazide, kortikosteroide, lekove za lečenje štitaste žlezde i simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijsko dejstvo vildagliptina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni leka Agnis Plus kod trudnica. Ispitivanja metformina na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost. Ispitivanja vildagliptina na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri velikim dozama. Ispitivanja metformina i vildagliptina na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je toksično dejstvo na fetus dokazano pri dozama toksičnim za majku (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Lek Agnis Plus se ne treba uzimati tokom trudnoće.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se i metformin i vildagliptin izlučuju u mleko. Metformin se izlučuje u malim količinama u majčino mleko, a za vildagliptin nije poznato da li se izlučuje u majčino mleko. Zbog mogućeg rizika za hipoglikemiju kod novorođenčeta povezanu sa metforminom, kao i zbog nedovoljno podataka kod ljudi vezanih za vildagliptin, lek Agnis Plus se ne sme uzimati tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Nisu sprovedene studije o uticaju leka Agnis plus na plodnost kod ljudi (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije ispitivanja uticaja na sposobnost za upravljanje vozilima i rukovanja mašinama. Pacijenti koji osete vrtoglavicu kao neželjenu reakciju leka, treba da izbegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Nisu sprovedena terapijska klinička ispitivanja sa lekom Agnis Plus. Međutim, bioekvivalentnost leka Agnis Plus sa istovremeno primenjenim metforminom i vildagliptinom je dokazana (videti odeljak 5.2). Ovde prikazani podaci odnose se na istovremenu primenu vildagliptina i metformina kada je vildagliptin dodat metforminu. Ne postoje ispitivanja u kojima je metformin dodat vildagliptinu.

Sažetak bezbednosnog profila

Većina neželjenih dejstava je bila blagog i prolaznog karaktera, i nije bilo potrebno prekidati lečenje. Nije utvrđena povezanost između neželjenih dejstava i životnog doba, etničke pripadnosti, dužine izloženosti leku ili dnevne doze.

Retko su bili prijavljeni slučajevi disfunkcije jetre (uključujući hepatitis) sa vildagliptinom. U ovim slučajevima pacijenti su uglavnom bili bez simptoma i kliničkih sekvela, sa normalizacijom funkcije jetre nakon prekida primene leka. Prema podacima iz studija kontrolisane monoterapije i studija dodatne terapije u trajanju do 24 nedelje, incidenca porasta vrednosti ALT i AST ≥ 3 puta od GGN (klasifikovane kao prisutne vrednosti na najmanje dva uzastopna merenja ili na finalnom pregledu tokom terapije) bila je 0,2% za 50 mg vildagliptina jedanput dnevno, 0,3% za 50 mg vildagliptina dvaput dnevno i 0,2% za sve komparativne lekove. Ovaj porast vrednosti transaminaza bio je uglavnom asimptomatski, neprogresivne prirode i nije bio povezan sa holestazom ili žuticom.

Prijavljivani su retki slučajevi angioedema sa vildagliptinom, i to sa sličnom stopom kao i u kontrolnoj grupi. Većina slučajeva je prijavljivana kada je vildagliptin primenjivan u kombinaciji sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE-inhibitor). Većina događaja je uglavnom bila blage prirode i nestali su tokom terapije vildagliptinom.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata koji su uzimali vildagliptin u dvostruko-slepim studijama kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su u nastavku za svaku indikaciju prema klasi sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Neželjene reakcije prikazane u Tabeli 5 zasnivaju se na informacijama dostupnim iz Sažetka karakteristika leka za metformin dostupnog u EU. 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 prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1

Neželjene reakcije zabeležene u dvostruko-slepoj studiji kod pacijenata na terapiji sa 100 mg vildagliptina dnevno u kombinaciji sa metforminom (N=208)

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

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina dnevno + metformin, nije bilo obustave leka zbog neželjenih reakcija, ni u terapijskoj grupi sa 100 mg vildagliptina dnevno uz metformin ni u placebo uz metformin grupi ispitanika.

U kliničkim ispitivanjima, incidenca hipoglikemije je bila česta kod pacijenata koji su uzimali 100 mg vildagliptina dnevno u kombinaciji sa metforminom (1%) i povremeno kod pacijenata koji su primali placebo uz metformin (0,4%). U grupi pacijenata koji su primali vildagliptin nisu zabeleženi slučajevi teške hipoglikemije.

U kliničkim ispitivanjima, nije došlo do promene telesne mase kada je 100 mg/dan vildagliptina dodato terapiji metforminom (+ 0,2 kg za vildagliptin odnosno - 1,0 kg za placebo).

Klinička ispitivanja u trajanju više od 2 godine nisu pokazala dodatne bezbednosne signale ili nepredviđene rizike kada je vildagliptin bio dodat metforminu

Kombinacija sa sulfonilureom

Tabela 2

Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata koji su uzimali 50 mg vildagliptina dva puta dnevno u kombinaciji sa metforminom i derivatima sulfoniluree (N=157)

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

Opis odabranih neželjenih dejstava

Nije obustave primene leka zbog neželjenih reakcija u grupi ispitanika na kombinovanoj terapiji vildagliptin + metformin + glimepirid u odnosu na 0,6% u grupi koja je primala terapiju placebo + metformin + glimepirid.

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

Na kraju ispitivanja, uticaj na srednju vrednost telesne mase bio je neutralan (+0,6 kg u grupi lečenoj vildagliptinom i - 0,1 kg u grupi koja je primala placebo).

Kombinacija sa insulinom

Tabela 3

Neželjene reakcije u dvostruko-slepoj studiji kod pacijenata na kombinovanoj terapiji sa 100 mg vildagliptina dnevno i insulinom (sa ili bez metformina) (N=371)

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	Smanjenje koncentracije glukoze u krvi
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja, drhtavica
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina, gastroezofagusna refluksna bolest
Povremeno	Dijareja, flatulencija

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kontrolisanim kliničkim sa 50 mg vildagliptina primenjivanog dva puta dnevno sa insulinom, sa ili bez metformina, ukupna incidenca obustave leka zbog neželjenih reakcija bila je 0,3% u vildagliptin grupi, dok u grupi placebo nije bilo obustave leka.

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

Na kraju ispitivanja, uticaj na srednju vrednost telesne mase bio je neutralan (promena od + 0,6 kg u odnosu na početnu vrednost u grupi lečenoj vildagliptinom, dok u grupi lečenoj placebo nije bilo promene telesne mase).

Dodatne informacije za pojedine aktivne supstance fiksne kombinacije

Vildagliptin

Tabela 4

Neželjene reakcije zabeležene u dvostruko-slepoj studiji kod pacijenata na monoterapiji sa 100 mg vildagliptina dnevno (N=1855)

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

Opis odabranih neželjenih dejstava

Dodatno, u kontrolisanom ispitivanju monoterapije sa vildagliptinom, ukupna incidenca obustavljanja terapije zbog neželjenih reakcija nije bila veća kod pacijenata na terapiji vildagliptinom u dozi od 100 mg dnevno (0,3%) nego kod placebo grupe (0,6%) ili drugim ispitivanim grupama (0,5%).

U uporednom kontrolisanom ispitivanjima monoterapije, hipoglikemija je bila povremena, a zabeležena je u 0,4% (7 od 1855) pacijenata lečenih sa 100 mg vildagliptina dnevno, u odnosu na 0,2% (2 od 1082) pacijenata u grupama lečenim aktivnim komparatorom ili placebo, pri čemu nisu zabeleženi ozbiljni ili teški događaji.

U kliničkim ispitivanjima telesna masa se nije menjala od početne vrednosti kada je 100 mg vildagliptina dnevno dato kao monoterapija (- 0,3 kg za vildagliptin odnosno - 1,3 kg za placebo).

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

Metformin

Tabela 5
Neželjene reakcije metformina

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma retko	Smanjena resorpcija vitamina B12 i laktatna acidoza*
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Metalni ukus
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu i gubitak apetita
Hepatobilijarni poremećaji	
Veoma retka	Izmenjeni testovi funkcije jetre ili hepatitis**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma retko	Kožne reakcije kao što je eritem, pruritus i urtikarija
* Smanjena resorpcija vitamina B12 uz smanjenje koncentracije u serumu je veoma retko zabeležena kod pacijenata koji su dugotrajno lečeni metforminom. Preporučuje se da se mogućnost ove etiologije uzme u obzir kod pacijenata koji ima megaloblastnu anemiju.	
** Prijavljeni su izolovani slučajevi izmenjenih testova funkcije jetre ili hepatitisa koji su se povukli po prekidu uzimanja leka metformina.	

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

Postmarketinško iskustvo

Tabela 6 Postmarketinški zabeležene neželjene reakcije

Gastrointestinalni poremećaji	
Nepoznato	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	Hepatitis (reverzibilan po prekidu uzimanja leka) Poremećaj vrednosti u testovima funkcije jetre (reverzibilni po prekidu uzimanja leka)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mijalgija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Urtikarija Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid

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

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju lekom Agnis Plus.

Metformin

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

Vildagliptin

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja su uzete iz studije tolerancije rastućih doza sa zdravim ispitanicima koji su uzimali vildagliptin tokom 10 dana. Sa dozama od 400 mg prijavljena su se tri slučaja bolova u mišićima i pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, povišene telesne temperature, edem i prolazno povećanje koncentracije lipida u krvi. Sa dozama vildagliptina od 600 mg, kod jednog ispitanika zabeležen je edem stopala i šaka, povećane vrednosti kreatinin fosfokinaze (CPK), aspartat aminotransferaze (AST), C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. Kod tri druga ispitanika došlo je do edema stopala, sa parestezijom u dva slučaja. Svi simptomi i poremećaji laboratorijskih vrednosti su se normalizovali bez lečenja nakon prekida studije sa lekom.

Lečenje

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 koji snižavaju glukozu u krvi za oralnu primenu

ATC kod: A10BD08

Mehanizam dejstva

Lek Agnis Plus sadrži kombinaciju dva antihiperглиkemijska leka sa komplementarnim mehanizmima dejstva za poboljšanje kontrole glikemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2: metformin-hidrohlorid, pripadnik grupe bigvanidina i vildagliptin, pripadnik grupe stimulatora *Langerhansovih* ostrvaca pankreasa.

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

Farmakodinamsko dejstvo

Metformin

Metformin je bigvanidin sa antihiperглиkemijskim dejstvom koji smanjuje i bazalnu i postprandijalnu glukozu u plazmi. Ne stimuliše lučenje insulina te tako ne dovodi do hipoglikemije ili povećanja telesne mase.

Metformin može vršiti svoj uticaj na smanjenje koncentracije glukoze putem tri mehanizma:

- smanjenjem hepaticke 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 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 uticaje na metabolizam lipida kod ljudi, nezavisno od dejstva na glikemiju. To je dokazano pri primeni terapijske doze u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja: metformin smanjuje koncentraciju ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida u serumu.

Prospektivno randomizirano ispitivanje UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u dijabetes melitusu tipa 2. Analiza rezultata kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom lečenih metforminom nakon neuspeha same dijete je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetesnu 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 mortaliteta povezanog sa šećernom bolesti: 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 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 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (insulinotropni polipeptid zavisian od glukoze).

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

Povećavanjem endogene koncentracije ovih inkretinskih hormona vildagliptin povećava osetljivost beta ćelija na glukozu, što dovodi do poboljšane glukozo-zavisne sekrecije insulina. Lečenje vildagliptinom u dozi od 50 mg do 100 mg dnevno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta ćelija, uključujući HOMA β (engl. *Homeostasis Model Assessment- β*), odnos proinsulina prema insulinu i pokazatelje odgovora beta ćelija na osnovu često uzorkovanog testa tolerancije obroka. Kod pojedinaca koji nisu dijabetičari (normalne vrednosti glukoze), vildagliptin ne stimuliše sekreciju insulina, niti smanjuje koncentraciju glukoze.

Povećanjem koncentracije endogenog GLP-1, vildagliptin takođe povećava osetljivost alfa ćelija na glukozu, dovodeći do sekrecije glukagona koja je više glukozo-odgovarajuća.

Pojačano povećanje insulin/glukagon odnosa tokom hiperglikemije nastale zbog povećanih koncentracija inkretinskih hormona i pada hepaticke produkcije glukoze našte ili postprandijalno, dovodi do smanjivanja glikemije.

Poznata dejstva povišenih vrednosti GLP-1 koji dovode do odloženog pražnjenja želuca, nisu zabeleženi kod terapije vildagliptinom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dodatak vildagliptina pacijentima kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije uprkos monoterapiji metforminom dovela je nakon 6-mesečnog lečenja dodatnom statistički značajnom srednjom vrednošću 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 HbA1c $\geq 0,7\%$ 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 dnevno) sa pioglitazonom (30 mg jedanput dnevno) kod pacijenata kod kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja smanjenja HbA1c 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 dnevno) 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 smanjenja HbA1c bile su - 0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i - 0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrednosti HbA1c od 7,3%. Promena telesne mase uz vildagliptin bila je - 0,2 kg u odnosu na + 1,6 kg uz glimepirid. Incidenca hipoglikemije bila je značajno manja u grupi koja je lečena vildagliptinom (1,7%) nego u grupi koja je lečena glimepiridom (16,2%). Na krajnjem ishodu ispitivanja (2 godine) vrednost HbA1c je bila slična početnim vrednostima u obe terapijske grupe uz očuvane promene u telesnoj masi i razlike u hipoglikemiji.

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

U ispitivanju koje je trajalo 24 nedelje procenjena je efikasnost fiksne kombinacije doza metformina i vildagliptina i (sa postupnom titracijom doze do 500 mg /50 mg dva puta dnevno ili 1000 mg/50 mg dva puta dnevno) kao početne terapije kod pacijenata koji do tada nisu primili lekove za terapiju šećerne bolesti. Kombinacija metformin/vildagliptin u dozi od 1000 mg/50 mg dva puta dnevno smanjila je HbA1c za - 1,82%, kombinacija metformin /vildagliptin u dozi od 500 mg/50 mg dva puta dnevno za - 1,61%, metformin 1000 mg dva puta dnevno za - 1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta dnevno za - 1,09% od početne srednje vrednosti HbA1c od 8,6%. Uočeno je veće smanjenje HbA1c kod pacijenata sa početnom vrednosti $\geq 10,0\%$.

Randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje koje je trajalo 24 nedelje, sprovedeno je sa 318 pacijenata radi procene efikasnosti i bezbednosti primene vildagliptina (50 mg dvaput dnevno) u kombinaciji sa metforminom (≥ 1500 mg dnevno) i glimepiridom (≥ 4 mg dnevno). Vildagliptin u kombinaciji sa metforminom i glimepiridom značajno je smanjio HbA1c u poređenju sa placebo. Srednja vrednost smanjenja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrednosti HbA1c od 8,8% bila je - 0,76%

Randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje u trajanju od 24 nedelje, sprovedeno je sa 449 pacijenta radi procene efikasnosti i bezbednosti primene vildagliptina (50 mg dvaput dnevno) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili 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 smanjio HbA1c u poređenju sa placebo. 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 lečenim insulinom sa ili bez istovremene primene metformina prosečno smanjenje HbA1c, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je - 0,63% odnosno - 0,84%. Incidenca hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u grupi lečenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u grupi lečenoj placebo. 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 uznapredovalom dijabetes melitusom tipa 2 kod kojih terapijom insulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosečna doza insulina kratkog ili dugog

delovanja 80 IU/dan), prosečno smanjenje HbA1c kad je vildagliptin (50 mg dvaput dnevno) bio dodat insulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je insulinu bio dodat placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidenca hipoglikemije bila je manja u grupi lečenoj vildagliptinom nego u grupi lečenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Kardiovaskularni rizik

Sprovedena je meta-analiza, nezavisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih studija monoterapije i kombinovane terapije, faze III i IV trajanja do više od 2 godine (srednje vreme izloženosti bilo je 50 nedelja za vildagliptin i 49 nedelja za komparatore) i pokazala je da lečenje vildagliptinom nije bilo povezano sa povećanjem kardiovaskularnog rizika u poređenju sa komparatorima. Složeni cilj pogoršanih velikih kardiovaskularnih neželjenih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), uključujući akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bio je sličan kod vildagliptina u poređenju sa kombinovanim komparatorima ili placebom [odnos rizika po *Mantel-Haenszelovoj* metodi (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE se javio u 83 od 9599 (0,86%) pacijenata lečenih vildagliptinom i u 85 od 7102 (1,20%) pacijenata lečenih komparatorom. Ocena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji srčane insuficijencije, definisani kao srčana insuficijencija koja zahteva hospitalizaciju ili nova pojava srčane insuficijencije, bili su prijavljeni kod 41 (0,43%) pacijenta lečenih vildagliptinom i 32 (0,45%) pacijenta lečena komparatorom s M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je je izostavila obavezu podnošenja rezultata studija sa vildagliptinom u kombinaciji sa metforminom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za dijabetes melitus tipa 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod pedijatrijske populacije).

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Hrana ne utiče na stepen i brzinu resorpcije vildagliptina iz metformin/ vildagliptin kombinacije. Brzina i stepen resorpcije metformina iz leka Agnis Plus 1000 mg/50 mg se smanjuju kada se daje sa hranom što se odražava smanjenjem vrednosti C_{max} za 26%, PIK za 7% i odloženim T_{max} (2,0 h do 4,0 h).

Sledeće izjave potvrđuju farmakokinetička svojstva pojedinih aktivnih supstanci metformina i vildagliptina..

Metformin

Resorpcija

Nakon uzimanja 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 upotrebe resorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije 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 najvećim dozama.

Hrana neznatno odlaže i smanjuje stepen resorpcije metformina. Nakon primene doze od 850 mg maksimalna koncentracija u plazmi je bila 40% manja, vrednost PIK 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 za proteine plazme je zanemarljivo. Metformin se distribuira u eritrocite. Srednji volumen distribucije (Vd) 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 bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens se smanjuje srazmerno smanjenju klirensa kreatinina i zato se poluvreme eliminacije produžava što dovodi do povećanja koncentracije metformina u plazmi.

Vildagliptin

Resorpcija

Nakon oralnog uzimanja naše vildagliptin se brzo resorbuje, sa maksimalnom koncentracijom u plazmi postignutom nakon 1,7 sati. Hrana je blago odložila vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali nije promenila ukupnu izloženost (PIK). Uzimanje vildagliptina sa hranom dovelo je do smanjenja C_{max} (19%) u poređenju sa primenom na prazan stomak. Međutim, stepen promene nije klinički značajan pa se vildagliptin može uzimati sa hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspodivnost je 85%.

Distribucija

Vezivanje vildagliptina za proteine plazme je nisko (9,3%), a raspodela vildagliptina je podjednaka između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primene (Vss) je 71 litar, što upućuje na ekstravaskularnu raspodelu.

Biotransformacija

Metabolizam je glavni put eliminacije vildagliptina kod ljudi, na koji odlazi 69% doze. Glavni metabolit (LAY151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano-dela, na koji odlazi 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 raspona 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 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 oralnog davanja [¹⁴C] vildagliptina, približno 85% doze se izlučuje u urin, a 15% doze se nalazi u fecesu. Na izlučivanje preko bubrega nepromenjenog vildagliptina odlazi 23% doze nakon oralnog uzimanja. Nakon intravenskog davanja zdravim osobama, ukupni plazma klirens vildagliptina je 41 L/h a bubrežni klirens vildagliptina je 13 L/h. Poluvreme eliminacije posle intravenskog davanja je približno 2 sata. Poluvreme eliminacije nakon oralnog uzimanja je približno 3 sata.

Linearnost/nelinearnost

Vrednost C_{max} i PIK vildagliptina rastu na približno dozno proporcionalni način u okviru terapijskih raspona doze.

Karakteristike leka u posebnim grupama pacijenata

Pol

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici vildagliptina između zdravih žena i muškaraca u širokom rasponu životnog doba i indeksa telesne mase (BMI). Pol ne utiče na inhibiciju DPP-4 lekom vildagliptinom.

Stariji pacijenti

Kod zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina), ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jednom dnevno) je bila povećana za 32%, sa porastom od 18% u maksimalnoj koncentraciji u plazmi u poređenju sa mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove promene se ipak ne smatraju klinički značajnim. Životno doba ne utiču na inhibiciju DPP-4.

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 očuvanom funkcijom bubrega.

Etnička grupa

Ograničeni podaci ukazuju da rasa nema veliki uticaj na farmakokinetiku vildagliptina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja kombinacije supstanci u kombinaciji metformin/ vildagliptin sprovedena su na životinjama u trajanju do 13 nedelja. Nisu utvrđene nove toksičnosti povezane sa kombinacijom. Sledeći podaci odnose se na nalaze ispitivanja sprovedenih posebno sa vildagliptinom i metforminom.

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

Zapažena su odlaganja u intra-kardijalnom sprovođenju impulsa kod pasa sa dozom bez uticaja od 15 mg/kg (7- struka izloženost kod ljudi na osnovu C_{\max}).

Akumulacija penastih alveolarnih makrofaga u plućima je zabeležena kod pacova i miševa. Doza bez uticaja kod pacova bila je 25 mg/kg (5-struka izloženost kod ljudi na osnovu vrednosti PIK) i kod miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost kod ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, posebno meka stolica, mukiodna stolica, dijareja i pri većim dozama, krv u stolici su zabeleženi kod pasa. Vrednost bez uticaja nije utvrđena.

Vildagliptin nije mutagen u konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti.

Studije fertiliteta i ranog embrionalnog razvoja kod pacova nisu otkrile dokaze o oštećenju fertiliteta, reproduktivnosti ili ranog embrionalnog razvoja sa vildagliptinom. Embrio-fetalna toksičnost je procenjena kod pacova i kunića. Povećana incidenca talasastih rebra zabeležena kod pacova je povezana sa smanjenim parametrima telesne mase majke, sa dozom bez uticaja od 75 mg/kg (10-struka izloženost kod ljudi). Kod kunića, smanjena masa fetusa i skeletni varijeteti koji ukazuju na odlaganje u razvoju su zabeleženi samo u slučaju prisustva teške toksičnosti za majku, sa dozom bez uticaja od 50 mg/kg (9-struka izloženost kod ljudi). Pre- i postnatalne studije razvoja su izvedene na pacovima. Nalazi su samo zapaženi u vezi sa toksičnošću za majku sa ≥ 150 mg/kg i uključivali su prolazno smanjenje telesne mase i smanjenu motornu aktivnost u F1 generaciji.

Na pacovima je izvedena dvogodišnja studija kancerogenosti sa oralnom dozom do 900 mg/kg (približno 200 puta izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidence tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Na miševima je izvedena druga dvogodišnja studija kancerogenosti pri oralnoj dozi do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidenca adenokarcinoma dojke i hemangiosarkoma pri dozi bez uticaja od 500 mg/kg (59-struka izloženost kod ljudi), odnosno 100 mg/kg (16-struka izloženost kod ljudi). Smatra se da povećana incidenca ovih tumora kod miševa nije prikaz značajnog rizika za ljude na osnovu nedovoljne genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, jer zapažena je pojava tumora samo kod jedne vrste i sa velikim odnosima sistemskog izlaganja pri kojima su se tumori javljali.

U 13-nedeljnoj studiji toksičnosti kod *cynomolgus* majmuna, lezije na koži su evidentirane sa dozom ≥ 5 mg/kg/dan. One su se dosledno javljale na perifernim delovima tela (ruke, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (približno ekvivalentno vrednosti PIK izlaganja kod ljudi pri dozi od 100 mg), javljali su se plikovi. Oni su bili reverzibilni uprkos kontinuiranoj terapiji i nisu bili povezani sa histopatološkim abnormalnostima. Ljuštenje kože, perutanje kože, kruste i bol u repu sa uzajamno vezanim histopatološkim promenama su zabeleženi sa dozama od ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3 puta vrednosti PIK izloženosti kod ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije na repu su zabeležene sa dozama od ≥ 80 mg/kg/dan. Lezije na koži nisu bile reverzibilna kod majmuna kojima je davano 160 mg/kg/dan tokom 4-nedeljnog perioda oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Hidroksipropilceluloza;
Hidroksipropilceluloza niskosupstituisana;
Magnezijum-stearat.

Obloga za izolovanje:

Hipromeloza (5mPas).

Film obloga tablete:

Opadry II Yellow 32K520073, *sastav*:
Hipromeloza (15mPas);
Titan-dioksid (E 171);
Laktoza, monohidrat;
Gvožđe oksid, žuti (E 172);
Triacetin;
Talk.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primenjivo.

6.3 Rok upotrebe

18 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Agnis Plus, 850 mg/ 50 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (oPA/Al/PVC//Al) sa 6 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 blistera sa po 6 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Agnis Plus, 1000 mg/50 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (oPA/Al/PVC//Al) sa 6 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 blistera sa po 6 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D.,
BEOGRAD (VOŽDOVAC), Mosorska 1, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Agnis Plus, film tablete, 30 x (850 mg/50 mg): 515-01-00761-18-002

Agnis Plus, film tablete, 30 x (1000 mg/50 mg): 515-01-00762-18-002

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

Datum prve dozvole: 20.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2020.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00201-2020-8-002 od 15.10.2020.