# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

AGNIS COMBI 50 mg/850 mg филм-обложени таблети
vildagliptin/metformin

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 50 mg вилдаглиптин и 850 mg метформин хлорид (што одговара на 660 mg метформин).

Ексципиенс со познат ефект:
Секоја таблета содржи 2,8 mg лактоза монохидрат.

За целокупната листа на ексципиенси видете го поглавјето 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.
Жолти, биконвексни, овални филм-обложени таблети со ознака „50“ од едната страна и „850“ од другата страна. Димензиите на филм-обложените таблети се 20,5 x 9,5 mm.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Агнис Комби е индициран при лекување на шеќерна болест тип 2:

- Агнис Комби е индициран при лекување на возрасни болни кај кои не може да се постигне задоволувачка контрола на гликемијата со примена на орален метформин при максимално поднесливи дози или кај болни кои веќе се лекуваат со комбинација на одделни вилдаглиптин и метформин таблети.
- Агнис Комби е индициран во комбинација со сулфонилуреја (односно тројна комбинирана терапија) како додаток на диета и вежби за тело кај возрасни болни кај кои контролата со метформин и сулфонилуреја е недоволна.
- Агнис Комби е индициран кај тројна комбинирана терапија со инсулин како додаток на диета и вежби за тело заради подобрување на контролата на гликемија кај возрасни болни кај кои стабилна доза на инсулин и метформин не овозможува соодветна контрола на гликемијата.

### 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни со нормална функција на бубрезите (GFR≥90 ml/min)

Дозата на антихипергликемиската терапија на лекот Агнис Комби треба да биде индивидуализирана според постојниот режим на болниот, ефектот и подносливоста, не преминувајќи ја притоа највисоката препорачана дневна доза од 100 mg вилдаглиптин. Лекувањето со лекот Агнис Комби може да започне со

јачина на таблета од 50 mg/850 mg два пати на ден, една таблета наутро и друга навечер.

- Кај болни кај кои не е постигната задоволувачка контрола при највисока поднослива доза на монотерапија со метформин:
  Вообичаена почетна доза на лекот Агнис Комби треба да биде 50 mg вилдаглиптин два пати на ден (вкупна дневна доза 100 mg) плус досегашната доза на метформин.

- Кај болни кои преминуваат од истовремена примена на вилдаглиптин и метформин како одделни таблети:
  Агнис Комби потребно е да се започне при досегашните дози на вилдаглиптин и метформин.

- Кај болни кај кои не е постигната задоволувачка контрола при двојна терапија, со комбинација на метформин и сулфонилуреја:
  Дозата на лекот Агнис Комби треба да биде 50 mg вилдаглиптин два пати на ден (вкупна дневна доза 100 mg) и доза на метформин слична на досегашната доза. Кога Агнис Комби се применува во комбинација со сулфонилуреја, може да се земе во предвид помала доза на сулфонилуреја за да се намали ризикот од хипогликемија.

- Кај болни кај кои не е постигната задоволувачка контрола при двојна комбинирана терапија со инсулин и највисока поднослива доза на метформин:
  Дозата на лекот Агнис Комби треба да биде 50 mg вилдаглиптин два пати на ден (вкупна дневна доза 100 mg) и доза на метформин слична на досегашната доза.

Не е утврдена безбедноста и делотворноста на вилдаглиптин и метформин како тројна орална терапија во комбинација со тиазолидиндион.

<u>*Посебни популации*</u>

*Постари лица (≥65 години)*
Бидејќи метформинот се излачува преку бубрезите, а постарите болни имаат склоност кон намалување на бубрежната функција, кај постари болни кои примаат Агнис Комби треба редовно да се следи функцијата на бубрезите (видете ги поглавјата 4.4 и 5.2).

*Оштетување на функцијата на бубрезите*
GFR треба да се процени пред почеток на лекувањето со лекови кои содржат метформин и најмалку еднаш годишно по тоа. Кај болни со зголемен ризик од понатамошна прогресија на оштетување на функцијата на бубрезите и кај постари лица, функцијата на бубрезите треба да се проценува почесто, на пр. секои 3-6 месеци.

Максималната дневна доза на метформин треба според можноста да се подели во 2-3 дневни дози. Факторите кои можат да го зголемат ризикот од лактацидоза

(видете го поглавјето 4.4) потребно е да се проверат пред да се разгледа воведувањето на метформин кај болни со GFR<60 ml/min.

Ако не е достапна соодветна јачина на лекот Агнис Комби, потребно е да се применат одделните компоненти посебно, наместо фиксните комбинации.

| GFR ml/min | Метформин | Вилдаглиптин |
|---|---|---|
| 60-89 | Максималната дневна доза е 3000 mg. Може да се разгледа намалување на дозата со оглед на слабеењето на функцијата на бубрезите. | Нема приспособување на дозата. |
| 45-59 | Максималната дневна доза е 2000 mg. Почетната доза изнесува најмногу половина од максималната доза. | Максималната дневна доза е 50 mg. |
| 30-44 | Максималната дневна доза е 1000 mg. Почетната доза изнесува најмногу половина од максималната доза. | |
| <30 | Метформинот е контраиндициран. | |

*Оштетување на функцијата на црниот дроб*
Агнис Комби не смее да се применува кај болни со оштетен црн дроб, вклучувајќи ги и оние чии вредности на аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST) пред почеток на лекувањето биле >3 од вредностите на горната граница на нормалата (GGN) (видете ги поглавјата 4.3, 4.4 и 4.8).

*Педијатриска популација*
Агнис Комби не се препорачува да се употребува кај деца и адолесценти (<18 години). Безбедноста и делотворноста на лекот Агнис Комби кај деца и адолесценти (<18 години) не се утврдени. Нема достапни податоци.

<u>Начин на употреба</u>
Перорална примена.
Употребата на лекот Агнис Комби со оброк или непосредно по него може да ги ублажи гастроинтестиналните симптоми поврзани со метформинот (видете го поглавјето 5.2).

## 4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1

- Кој било вид на акутна метаболичка ацидоза (како што е лактацидоза, дијабетична кетоацидоза)
- Дијабетична преткома
- Тешко затајување на бубрезите (GFR<30 ml/min) (видете го поглавјето 4.4)
- Акутни состојби кои можат да ја променат функцијата на бубрезите, како што се:
  - дехидрација,
  - тешка инфекција,
  - шок,
  - интраваскуларна примена на јодни контрасти (видете го поглавјето 4.4).
- Акутна или хронична болест која може да предизвика хипоксија на ткивото, како што е:
  - затајување на срцето или дишењето,
  - неодамнешен инфаркт на миокардот,
  - шок.
- Оштетување на црниот дроб (видете ги поглавјата 4.2, 4.4 и 4.8)
- Акутна интоксикација со алкохол, алкохолизам
- Доење (видете го поглавјето 4.6).

## 4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

<u>Општо</u>
Агнис Комби не е замена за инсулин кај болни на кои им е потребен инсулин и не смее да се применува кај болни со шеќерна болест тип 1.

<u>Лактацидоза</u>
Лактацидоза, многу ретка, но сериозна метаболична компликација, најчесто настанува при акутно влошување на функцијата на бубрезите или кардиореспираторна болест или сепса. При акутно влошување на функцијата на бубрезите доаѓа до акумулација на метформин, што го зголемува ризикот од лактацидоза.

Во случај на дехидрација (тежок пролив или повраќање, треска или намалено внесување на течност), потребно е привремено да се прекине со примена на метформин и се препорачува да се обратите кај здравствен работник.

Кај болни лекувани со метформин потребна е претпазливост кога се започнува со примена на лекови кои можат акутно да ја оштетат функцијата на бубрезите (како што се антихипертензиви, диуретици и NSAIL). Други фактори на ризик за лактацидоза се прекумерно внесување на алкохол, инсуфициенција на црниот дроб, несоодветно контролирана шеќерна болест, кетоза, долготрајно гладување и секоја состојба поврзано со хипоксија, како и истовремена примена на лекови кои може да предизвикаат лактацидоза (видете ги поглавјата 4.3 и 4.5).

Болните и/или негувателите треба да бидат информирани за ризикот од лактацидоза. Карактеристиките на лактацидоза се ацидозна диспнеја, болка во абдоменот, грчеви во мускулите, астенија и хипотермија по која следи кома. Во случај на сомнение на симптомите, болниот треба да престане да употребува

метформин и веднаш треба да се побара лекарска помош. Дијагностичките лабораториски наоди покажуваат намален pH на крвта (<7,35), зголемени нивоа на лактат во плазмата (>5 mmol/l) и зголемен анјонски процеп и соодност на лактат и пируват.

*Примена на јодирани контрастни средства*

Интраваскуларната примена на јодирани контрастни средства може да доведе до нефропатија предизвикана од контраст, што доведува до акумулација на метформин и го зголемува ризикот од лактацидоза. Примената на метформин треба да се прекине пред или за време на испитувањата со метода на снимање и со негова примена може повторно да се започне дури по 48 часа, под услов функцијата на бубрезите повторно да биде проценета и да е потврдено дека е стабилна (видете ги поглавјата 4.2 и 4.5).

Функција на бубрезите

GFR потребно е да се процени пред почетокот на лекувањето и редовно по тоа (видете го поглавјето 4.2). Метформинот е контраиндициран кај болни со GFR<30 ml/min и неговата примена потребно е привремено да се прекине ако се присутни состојби кои ја менуваат функцијата на бубрезите (видете го поглавјето 4.3).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Агнис Комби не смее да се применува кај болни со оштетување на функцијата на црниот дроб, вклучувајќи ги и оние кај кои ALT или AST пред почетокот на лекувањето биле >3x GGN (видете ги поглавјата 4.2, 4.3 и 4.8).

*Следење на ензимите на црниот дроб*

Ретко биле пријавени случаи на нарушување на функцијата на црниот дроб (вклучувајќи и хепатитис) со вилдаглиптин. При тие случаи болните општо биле без симптоми и клинички последици, а тестовите на функцијата на црниот дроб се вратиле во нормала по прекинување на лекувањето. Тестовите на функцијата на црниот дроб треба да се направат пред почетокот на лекувањето со лекот Агнис Комби за да се утврдат почетните вредности. Функцијата на црниот дроб треба да се следи за време на лекувањето со лекот Агнис Комби во интервали од три месеци за време на првата година од лекувањето и повремено по тоа. Болни кај кои ќе се појават зголемени вредности на трансаминазата треба да се следат со спроведување на друга проценка на функцијата на црниот дроб со цел за потврдување на наодите и по тоа да се контролира преку чести тестови на функцијата на црниот дроб се додека абнормалната(ите) вредност(и) не се врати(ат) на нормала.

Ако потраат зголемените вредности на AST или ALT на ниво од 3x GGN или поголемо, се препорачува да се прекине со терапија со лекот Агнис Комби. Кај болни кои ќе развијат жолтица или други знаци кои упатуваат на нарушување на функција на црниот дроб треба да се прекине со лекувањето со лекот Агнис Комби.

По прекинување на лекувањето со лекот Агнис Комби и нормализација на тестовите на функцијата на црниот дроб, лекувањето со лекот Агнис Комби не смее повторно да се започне.

Кожни нарушувања

При претклинички токсиколошки испитувања со вилдаглиптин забележани се кожни лезии, вклучувајќи и појава на меурчиња и улцерација на екстремитетите кај мајмуни (видете го поглавјето 5.3). Иако при клиничките испитувања не е забележана зголемена инциденца на кожни лезии, постоело ограничено искуство кај болни со дијабетична компликација на кожата. Понатака, по ставање на лекот во промет постојат извештаи за булозни и ексфолијативни кожни лезии. Заради тоа, спроведувајќи рутинска нега за болен од дијабетес, се препорачува следење на кожните нарушувања, како што е појава на меурчиња или улцерација.

Акутен панкреатитис

Примената на вилдаглиптин била поврзана со ризикот од развој на акутен панкреатитис. Болните треба да се известат за карактеристичниот симптом на акутен панкреатитис.

Ако постои сомнение за панкреатитис, треба да се престане со употреба на вилдаглиптин; ако акутниот панкреатитис е потврден, вилдаглиптинот не смее повторно да се употребува. Потребна е претпазливост кај болни со анамнеза на акутен панкреатитис.

Хипогликемија

Познато е дека сулфонилуреите предизвикаат хипогликемија. Болните кои примаат вилдаглиптин во комбинација со сулфонилуреја можат да бидат изложени на ризик од хипогликемија. Затоа, може да се земе во предвид помала доза на сулфонилуреја за да се намали ризикот од хипогликемија.

Хируршки зафат

Примената на метформин треба да се прекине за време на хируршки зафат под општа, спинална или епидурална анестезија. Со терапија може повторно да се започне дури откако од хируршкиот зафат или повторно воспоставување на перорална прехрана поминало најмалку 48 часа и под услов функцијата на бубрезите повторно да биде проценета и да е потврдено дека е стабилна.

Овој лек содржи лактоза. Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со целосен недостаток на лактаза или малапсорпција на глукоза и галактоза не би смееле да го земаат овој лек.

## 4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Не се спроведени формални испитувања на интеракции за вилдаглиптин/метформин. Следните наводи ги одразуваат информациите достапни за секоја одделна активна материја.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптинот има низок потенцијал за интеракции со лековите со кои истовремено се применува. Со оглед дека вилдаглиптинот не е супстрат на

ензимот на цитрохром P (CYP) 450 и не ги инхибира ниту ги индуцира CYP 450 ензимите, не е веројатно дека ќе влезе во интеракција со активните материи кои се супстрати, инхибитори или индуктори на тие ензими.

Резултатите од клиничките испитувања спроведени со орални антидијабетици пиоглитазон, метформин и глибурид во комбинација со вилдаглиптин не покажале клинички значајни фармакокинетички интеракции кај целната популација.

Испитувањата на интеракции меѓу лековите со дигоксин (P-гликопротеински супстрат) и варфарин (CYP2C9 супстрат) врз здрави испитаници не покажале клинички значајни фармакокинетички интеракции по истовремена примена со вилдаглиптин.

Испитувања на интеракции меѓу лековите кај здрави испитаници спроведени се со амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. Кај овие испитувања не се забележани никакви клинички значајни фармакокинетички интеракции по истовремена примена со вилдаглиптин. Ова, меѓутоа, не е утврдено кај целната популација.

*Комбинација со ACE инхибитори*

Може да постои зголемен ризик од ангиоедем кај билни кои истовремено употребуваат ACE инхибитори (видете го поглавјето 4.8).

Како и со други орални антидијабетски лекови, одредени активни материи, вклучувајќи тиазиди, кортикостероиди, лекови за лекување на тироидната жлезда и симпатомиметици, можат да го намалат хипогликемискиот ефект на вилдаглиптинот.

Метформин

*Комбинации кои не се препорачуваат*

*Алкохол*

Интоксикацијата со алкохол е поврзана со зголемен ризик од лактацидоза, особено при случаи на гладување, потхранетост или оштетување на функцијата на црниот дроб.

*Јодирани контрастни средства*

Примената на метформин треба да се прекине пред или за време на испитувањата со метода на снимање и со негова примена може повторно да се започне дури по 48 часа, под услов функцијата на бубрезите повторно да биде проценета и да е потврдено дека е стабилна (видете ги поглавјата 4.2 и 4.4).

*Катјонски активни материи*

Катјонски активни материи кои се елиминираат преку бубрежна тубуларна секреција (на пр. циметидин) можат да влезат во интеракција со метформин натпреварувајќи се за заедничкиот бубрежен тубуларен транспортен систем и последователно може да ја забави елиминацијата на метформин, што може да го зголеми ризикот за лактацидоза. Испитувањето врз здрави доброволци покажало

дека циметидинот применет во дози од 400 mg два пати на ден ја зголемува системската изложеност (AUC) на метформинот за 50%. Затоа треба внимателно да се следи гликемијата, приспособувањето на дозата во рамките на препорачаното дозирање и да се разгледа промена на лекување на шеќерната болест ако истовремено се применуваат катјонски лекови кои се елиминираат преку бубрежна тубуларна секреција (видете го поглавјето 4.4).

*Комбинации кои треба да се применуваат со претпазливост*
Некои лекови можат штетно да влијаат врз функцијата на бубрезите, што може да го зголеми ризикот од лактацидоза, на пр. NSAIL, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназата (COX) II, ACE инхибитори, антагонисти на ангиотензин II рецепторите и диуретици, особено диуретици на Хенлеовата петелка. Кога такви лекови се воведуваат или применуваат во комбинација со метформин, потребно е внимателно следење на функцијата на бубрезите.

Глукокортикоидите, бета-2-агонистите и диуретиците поседуваат интринзичко хипергликемиско дејство. Болните треба да се информираат и почесто да им се контролира глукозата во крвта, посебно на почетокот на лекувањето. Ако е потребно, дозата на лекот Агнис Комби треба да се приспособи за време на истовремената примена и по нејзино завршување.

Инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (ACE) можат да го намалат нивото на глукоза во крвта. Ако е потребно, дозата на антихипергликемискиот лек треба да се приспособи за време на терапија со друг лек и по нејзино завршување.

## 4.6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост
Нема соодветни податоци за примената на комбинација на вилдаглиптин/метформин кај бремени жени. Испитувањата на вилдаглиптин врз животните покажаа репродуктивна токсичност при високи дози. Испитувањата на метформин врз животните не укажуваат на репродуктивна токсичност. Испитувањата на вилдаглиптин и метформин врз животните не покажале тератогеност, но токсичниот ефект врз фетусот докажан е при дози токсични за мајката (видете го поглавјето 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето не е познат. Агнис Комби не смее да се применува во текот на бременоста.

Доење
Испитувањата врз животните покажале дека метформинот и вилдаглиптинот се излачуваат во мајчиното млеко. Не е познато дали вилдаглиптинот се излачува во мајчиното млеко, но метформинот се излачува во мали количини во мајчиното млеко кај луѓе. Заради можниот ризик од хипогликемија кај новороденчиња врзана со метформин како и заради недоволно податоци кај луѓе врзани со вилдаглиптин, Агнис Комби не смее да се применува за време на доење (видете го поглавјето 4.3).

Плодност

Не се спроведени никакви испитувања за ефектот од вилдаглиптин/метформин врз плодноста кај луѓе (видете го поглавјето 5.3).

## 4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА УПРАВУВАЊЕ СО ВОЗИЛА И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени испитувања за ефектите врз способноста за управување со возила и за работа на машини. Болните кои ќе почувствуваат вртоглавица како несакан ефект треба да избегнуваат управување со возила или работа на машини.

## 4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Не се спроведени терапевтски клинички испитувања со комбинација на вилдаглиптин и метформин. Меѓутоа, биоеквиваленцијата на комбинација на вилдаглиптин и метформин со истовремено применет вилдаглиптин и метформин е докажана (видете го поглавјето 5.2). Овде прикажаните податоци се однесуваат на истовремена примена на вилдаглиптин и метформин кога вилдаглиптинот е додаден на метформинот. Не постојат испитувања кај кои метформинот е додаден на вилдаглиптин.

Краток преглед на безбедносниот профил

Повеќето несакани дејства биле благи и минливи и не било потребно да се прекинува лекувањето. Не е утврдена поврзаност помеѓу несаканите дејства и староста, етничката припадност, траењето на изложеноста или дневната доза.

Ретко биле пријавени случаи на нарушување на функцијата на црниот дроб (вклучувајќи и хепатитис) со вилдаглиптинот. Кај тие случаи болните општо биле без симптоми и клинички последици, а функцијата на црниот дроб се вратила во нормала по прекинување на лекувањето. Кај податоците од контролираните испитувања на монотерапија и испитувањата на лекот како дополнителна терапија во траење до 24 седмици инциденцата на зголемување на ALT или AST ≥3x GGN (класифицирано како присутност при најмалку 2 последователни мерења или при завршната посета за време на лекувањето) била 0,2% за 50 mg вилдаглиптин еднаш дневно, 0,3% за 50 mg вилдаглиптин два пати дневно и 0,2% за сите споредени лекови. Овие зголемувања на трансаминазата општо биле асимптоматски, непрогресивни и не биле поврзани со холестаза или жолтица.

Кај болни кои се на вилдаглиптин забележени се ретки случаи на ангиоедем со слична стапка како кај контролните групи. Поголем дел од случаите забележан е кога вилдаглиптинот се давал во комбинација со ACE инхибитор. Повеќето настани биле со благ интензитет и се повлекле за време на понатамошното лекување со вилдаглиптин.

Табеларен список на несакани дејства

Несакани дејства забележани кај болни кои примале вилдаглиптин при двојно слепи испитувања како монотерапија и како дополнителна терапија наведени се пониско за секоја индикација според класификацијата на органските системи и

апсолутната зачестеност. Несаканите дејства прикажани во Табелата 5 основани се врз информациите достапни од Збирниот извештај за особините на лекот за метформин достапен во ЕУ. Зачестеноста се манифестира како многу често (1/10), често (1/100 и <1/10), помалку често (1/1000 и <1/100), ретко (1/10 000 и <1/1000), многу ретко (<1/10 000), непознато (не може да се процени од достапните податоци). Во рамките на секоја група на зачестеност несаканите дејства се прикажани во низ кој опаѓа според сериозноста.

**Табела 1 Несакани дејства забележани кај болни кои примале 100 mg вилдаглиптин на ден како додаток на метформин во споредба со плацебо со метформин при двојно слепи испитувања (N=208)**

| | |
|---|---|
| **Нарушувања на метаболизмот и на исхраната** | |
| Често | Хипогликемија |
| **Нарушувања на нервниот систем** | |
| Често | Тремор |
| Често | Главоболка |
| Често | Вртоглавица |
| Помалку често | Замор |
| **Нарушувања на дигестивниот систем** | |
| Често | Мачнина |

*Опис на одбрани несакани дејства*

При контролираните клинички испитувања со комбинација 100 mg вилдаглиптин на ден со метформин не е забележано повлекување од испитувањата заради несакани дејства ниту кај групата лекувана со 100 mg вилдаглиптин на ден со метформин, ниту кај групата на плацебо со метформин.

При клиничките испитувања инциденцата на хипогликемија била честа кај болни кои примале 100 mg вилдаглиптин на ден во комбинација со метформин (1%) и помалку честа кај болни кои примале плацебо со метформин (0,4%). Кај дел од болните кои примале вилдаглиптин не се забележани тешки хипогликемиски настани.

При клиничките испитувања телесната тежина не се менувала од почетната вредност кога 100 mg вилдаглиптин на ден е додадено на метформин (+0,2 kg за вилдаглиптин односно -1,0 kg за плацебо).

Клиничките испитувања кои траеле повеќе од 2 години не покажале дополнителни безбедносни сигнали или непредвидени ризици кога вилдаглиптинот бил додаден на метформин.

<u>*Комбинација со сулфонилуреја*</u>

**Табела 2 Несакани дејства забележани кај болни кои примале 50 mg вилдаглиптин два пати на ден кај комбинација со метформин и сулфонилуреја (N=157)**

| | |
|---|---|
| **Нарушувања на метаболизмот и на исхраната** | |
| Често | Хипогликемија |
| **Нарушувања на нервниот систем** | |
| Често | Замаглување, тремор |
| **Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво** | |
| Често | Хиперхидроза |
| **Општи нарушувања и реакции на местото на примена** | |
| Често | Астенија |

*Опис на одбрани несакани дејства*

Немало повлекување од испитувањата по пријавени несакани дејства кај групата која примала терапија од вилдаглиптин + метформин + глимепирид во однос на 0,6% кај групата која примала терапија од плацебо + метформин + глимепирид.

Инциденцата на хипогликемија била честа кај двете групи на испитаници (5,1% кај групата која примала вилдаглиптин + метформин + глимепирид во однос на 1,9% кај групата која примала плацебо + метформин + глимепирид). Кај групата лекувана со вилдаглиптин пријавен е еден сериозен хипогликемиски настан.

На крајот од испитувањата ефектот врз средната вредност на телесната тежина бил неутрален (+0,6 kg кај групата лекувана со вилдаглиптин и -0,1 kg кај групата лекувана со плацебо).

*Комбинација со инсулин*

**Табела 3 Несакани дејства забележани кај болни кои примале 100 mg вилдаглиптин на ден во комбинација со инсулин ( со или без метформин) при двојно слепи испитувања (N=371)**

| | |
|---|---|
| **Нарушувања на метаболизмот и на исхраната** | |
| Често | Намалување на глукозата во крвта |
| **Нарушувања на нервниот систем** | |
| Често | Главоболка, треска |
| **Нарушување на дигестивниот систем** | |
| Често | Мачнина, гастроезофагеална рефлуксна болест |
| Помалку често | Пролив, флатуленција |

*Опис на одбрани несакани дејства*

При контролираните клинички испитувања кај кои се применувал вилдаглиптин 50 mg два пати на ден во комбинација со инсулин, со или без истовремена терапија на метформин, вкупната инциденца за прекинување на лекување по несакани дејства била 0,3% кај групата лекувана со вилдаглиптин, додека кај групата која примала плацебо немало прекинување на лекувањето.

Инциденцата на хипогликемија била слична кај двете групи на испитаници (14,0% кај групата на вилдаглиптин во однос на 16,4% кај групата на плацебо). Двајца болни пријавиле тешки хипогликемиски настани кај групата лекувана со вилдаглиптин, а 6 болни кај групата лекувана со плацебо.

На крајот од испитувањата ефектот врз средната вредност на телесната тежина бил неутрален (промена од +0,6 kg во однос на почетната вредност кај групата лекувана со вилдаглиптин, додека кај групата лекувана со плацебо немало промена во тежината).

Дополнителни информации за одделни активни материи од фиксната комбинација

*Вилдаглиптин*

**Табела 4 Несакани дејства забележани кај болни кои примале 100 mg вилдаглиптин на ден како монотерапија при двојно слепи испитувања (N=1855)**

| | |
|---|---|
| **Инфекции и инфестации** | |
| Многу ретко | Инфекција на горните дишни патишта |
| Многу ретко | Назофарингитис |
| **Нарушувања на метаболизмот и на исхраната** | |
| Помалку често | Хипогликемија |
| **Нарушувања на нервниот систем** | |
| Често | Вртоглавица |
| Помалку често | Главоболка |
| **Васкуларни нарушувања** | |
| Помалку често | Периферен едем |
| **Нарушувања на дигестивниот систем** | |
| Помалку често | Констипација |
| **Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво** | |
| Помалку често | Артралгија |

*Опис на одбрани несакани дејства*

Вкупната инциденца на повлекување од контролираните испитувањата со монотерапија заради несакани дејства не била поголема кај болни кои се лекувани со вилдаглиптин со дози од 100 mg на ден (0,3%), во однос на болни кои примале плацебо (0,6%) или споредени лекови (0,5%).

При компаративни контролирани испитувањата со монотерапија хипогликемијата била помалку честа, а забележена е кај 0,4% (7 од 1855) болни лекувани со 100 mg вилдаглиптин на ден, во однос на 0,2% (2 од 1082) болни кај групите лекувани со активен спореден лек или со плацебо, при што не се забележани сериозни или тешки настани.

При клиничките испитувања телесната тежина не се менувала од почетната вредност кога 100 mg вилдаглиптин на ден е додадено на метформин (-0,3 kg за вилдаглиптин односно -1,3 kg за плацебо).

Клиничките испитувања кои траеле до 2 години не покажале дополнителни безбедносни сигнали или непредвидени ризици со вилдаглиптинот при монотерапија.

*Метформин*

**Табела 5 Несакани дејства од метформинот**

| | |
|---|---|
| **Нарушувања на метаболизмот и на исхраната** | |
| Многу ретко | Намалена апсорпција на витамин $Б_{12}$ и лактацидоза* |
| **Нарушувања на нервниот систем** | |
| Често | Метален вкус |
| **Нарушувања на дигестивниот систем** | |
| Многу често | Мачнина, повраќање, пролив, болка во абдоменот и губење на апетит |
| **Нарушувања на црниот дроб и на жолчката** | |
| Многу ретко | Абнормални тестови на функцијата на црниот дроб или хепатитис** |
| **Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво** | |
| Многу ретко | Кожните реакции како што е еритем, пруритус, уртикарија |
| *Намалена апсорпција на витамин $Б_{12}$ со пад на нивото во серумот многу ретко е забележана кај болни кои долготрајното се лекувани со метформин. Се препорачува да се земе во предвид ова етиологија кај болни со мегалобластична анемија. **Пријавени се изолирани случаи на абнормални тестови на функцијата на црниот дроб или хепатитис кои се повлекле по престанување со примената на метформин. | |

Несаканите дејства на дигестивниот систем се појавуваат најчесто на почеток на лекувањето и спонтано се повлекуваат кај повеќето случаи. За да се спречат, се препорачува примена на метформин во 2 дневни дози за време или по оброк. Благо зголемување на дозата исто така може да ја подобри гастроинтестиналната подносливост.

Искуство по ставањето на лекот во промет

**Табела 6 Несакани дејства по ставањето на лекот во промет**

| | |
|---|---|
| **Нарушување на дигестивниот систем** | |
| Непознато | Панкреатитис |
| **Нарушувања на црниот дроб и на жолчката** | |
| Непознато | Хепатитис (реверзибилен по прекинување на употребата на лекот) Нарушени резултати од тестовите на функцијата на црниот дроб (реверзибилен по прекинување на употребата на лекот) |
| **Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво** | |
| Непознато | Миалгија |
| **Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво** | |

| | |
|---|---|
| Непознато | Уртикарија<br>Ексфолијативни и булозни кожни лезии, вклучувајќи и булозен пемфигоид |

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на корист и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

## 4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ

Нема достапни податоци за предозирање со комбинација на вилдаглиптин/метформин.

Вилдаглиптин

Информациите за предозирање со вилдаглиптин се ограничени.

*Симптоми*

Информациите за можни симптоми на предозирање со вилдаглиптин земани се од испитувањата на подносливост на зголемување на дозата кај здрави испитаници кои примале вилдаглиптин за време на 10 дена. При доза од 400 mg се појавиле три случаи на болки во мускулите и одделни случаи на блага и минлива парестезија, температура, едем и минливо зголемување на нивоата на липазата. При доза од 600 mg кај еден испитаник дошло до едем на стапалата и дланките и зголемување на нивото на креатин фосфокиназата (CPK), AST, C-реактивен протеин (CRP) и миоглобинот. Кај три други испитаници дошло до едем на стапалата, со парестезија во два случаи. По укинување на испитуваниот лек, сите симптоми и абнормални лабораториски вредности се повлекле без лекување.

Метформин

Значително предозирање со метформин (или истовремено присутен ризик за развој на лактацидоза) може да доведе до лактацидоза, што е медицински итна состојба и мора да се лекува во болница.

*Лекување*

Најефикасна метода за отстранување на метформинот е хемодијализа. Меѓутоа, вилдаглиптинот не може да се отстрани со хемодијализа иако неговиот главен метаболит на хидролизата (LAY 151) може. Се препорачува супортивно лекување.

# 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

## 5.1. ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: Препарати за лекување на шеќерна болест, комбинации на орални лекови за намалување на глукозата во крвта

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА СКОПЈЕ SHKUP

АТС ознака: A10BD08

Механизам на дејство

Агнис Комби содржи комбинација на две антихипергликемиски материи со комплементарен механизам на дејство за подобрување на контролата на гликемијата кај болни со шеќерна болест тип 2: вилдаглиптин, припадник на групата на стимулатори на Лангерхансовите островчиња на панкреасот и метформин хлорид, припадник на групата на бигваниди.

Вилдаглиптин, припадник на групата на стимулатори на Лангерхансовите островчиња на панкреасот, силен и селективен инхибитор на дипептидил пептидазата-4 (DPP-4). Метформин првенствено дејствува со намалување на ендогеното хепатично производство на глукоза.

Фармакодинамски дејства

*Вилдаглиптин*

Вилдаглиптинот примарно дејствува инхибирајќи го DPP-4, ензимот кој е одговорен за разградување на инкретинските хормон GLP-1 (пептид 1 сличен на глукагон) и GIP (инсулинотропен полипептид зависен од глукоза).

Примената на вилдаглиптин резултира со брза и целосна инхибиција на активноста на DPP-4 која доведува до зголемено ендогено ниво на инкретинските хормони GLP-1 и GIP на гладно и постпрандијално.

Со зголемување на ендогените нивоа на овие инкретински хормони вилдаглиптинот ја зголемува чувствителноста на бета клетките на глукоза, што резултира со подобрување на секрецијата на инсулин која зависи од глукоза. Лекувањето со вилдаглиптин со доза од 50 до 100 mg на ден кај болни со шеќерна болест тип 2 значително ги подобрило маркерите на функцијата на бета клетките, вклучувајќи и HOMA-β (англ. *Homeostasis Model Assessment*-β), соодносот на проинсулин со инсулин и показателите на одговорот на бета клетките врз основа на често земени примероци од тестот за толеранција на храна. Кај поединци кои не се дијабетичари (со нормални вредности на глукоза), вилдаглиптинот не ја стимулира секрецијата на инсулин, ниту ги намалува нивоата на глукоза.

Со зголемување на нивоата на ендогениот GLP-1, вилдаглиптинот исто така ја зголемува чувствителноста на алфа клетките на глукоза што резултира со посоодветна секреција на глукагон со оглед на концентрацијата на глукоза.

Зголемен пораст на соодносот на инсулин/глукагон за време на хипергликемија како резултат на зголемените нивоа на инкретинските хормони резултира со намалување на продукција на глукоза во црниот дроб на гладно и постпрандијално, што доведува до намалување на гликемијата.

При лекување со вилдаглиптин не е забележан познатиот ефект на одложено празнење на желудникот како резултат на зголемено ниво на GLP-1.

*Метформин*

Метформинот е бигванид со антихипергликемиски ефект кој ја намалува и базалната и постпрандијалната глукоза во плазмата. Не поттикнува лачење на инсулин и така не доведува до хипогликемија или зголемување на телесната тежина.

Метформинот својот ефект врз намалувањето на глукозата може да го извршува преку три механизми:

- со намалување на хепатичното производство на глукоза со инхибиција на глуконеогенезата и гликогенолизата;
- во мускулите со умерено зголемување на чувствителноста на инсулин, подобрувајќи го периферниот внес и користењето на глукозата;
- со одложување на интестиналната апсорпција на глукоза.

Метформинот ја поттикнува внатреклеточната синтеза на гликоген дејствувајќи врз гликоген синтазата и го зголемува преносниот капацитет на специфичните видови на мембранските преносници на глукоза (GLUT-1 и GLUT-4).

Метформинот има корисни ефекти врз метаболизамот на липидите кај луѓе, независно од својот ефект врз гликемијата.

Тоа е докажано со терапевтски дози при контролирани клинички испитувања со средно и долго траење:

метформин го намалува нивото на вкупниот холестерол, LDL холестерол и триглицериди во серумот.

Проспективното рандомизирано испитување UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) ја потврдило долготрајната корист од интензивна контрола на глукозата во крвта кај шеќерна болест тип 2. Анализата на резултатите кај болни со прекумерна телесна тежина лекувани со метформин по неуспехот на диетата покажала:

- значајно намалување на апсолутен ризик за која било дијабетична компликација во групата лекувана со метформин (29,8 настани/1000 болен-година) во споредба со групата која е лекувана само со диета (43,3 настани/1000 болен-година), p=0,0023, и во споредба со групите лекувани со комбинација со сулфонилуреја и монотерапија со инсулин (40,1 настани/1000 болен-година), p=0,0034;
- значајно намалување на апсолутниот ризик на морталитет врзан со шеќерната болест: метформин 7,5 настани/1000 болен-година, само диета 12,7 настани/1000 болен-година, p=0,017;
- значајно намалување на апсолутниот ризик на вкупниот морталитет: метформин 13,5 настани/1000 болен-година во споредба со групата која е лекувана само со диета 20,6 настани/1000 болен-година (p=0,011) и во споредба со групите лекувани со комбинација од сулфонилуреја и монотерапија со инсулин (18,9 настани/1000 болен-година (p=0,021);
- значајно намалување на апсолутниот ризик за инфаркт на миокардот: метформин 11 настани/1000 болен-година, само диета 18 настани/1000 болен-година (p=0,01).

Клиничка делотворност и безбедност

Додатокот на вилдаглиптин кај болни кај кои не е постигната задоволувачка контрола на гликемијата и покрај монотерапија со метформин резултирал по 6-месечно лекување со дополнително статистички значајна средна вредност со намалување на HbA1c во споредба со плацебо (разлика помеѓу групите од -0,7% до -1,1% за вилдаглиптин при доза од 50 mg и 100 mg). Уделот на болни кои постигнале намалување на HbA1c ≥0,7% во однос на почетната вредност бил статистички значајно поголем во двете групи кои примале вилдаглиптин со метформин (46% односно 60%) наспроти групата која примала метформин со плацебо (20%).

При испитување кое траело 24 седмици се споредувал вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) со пиоглитазон (30 mg еднаш на ден) кај болни кај кои не била постигната доволна контрола со метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средни намалувања на HbA1c во однос на почетната вредност од 8,4% биле -0,9% со додаток на вилдаглиптин на метформин и -1,0% со додаток на пиоглитазон на метформин. Средна вредност на добивање на тежина од +1,9 kg била забележана кај болни кои примале пиоглитазон како додаток на метформин во споредба со +0,3 kg кај оние болни кои примале вилдаглиптин како додаток на метформин.

При клиничко испитување кое траело 2 години споредуван е вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) со глимепирид (до 6 mg/ден – средна доза по 2 години: 4,6 mg) кај болни лекувани со метформин (средна дневна доза: 1894 mg). По 1 година средните вредности на намалување на HbA1c биле -0,4% со додаток на вилдаглиптин на метформин и -0,5% со додаток на глимепирид на метформин, од почетната средна вредност на HbA1c од 7,3%. Промената на телесната тежина со вилдаглиптин била -0,2 kg во однос на +1,6 kg со глимепирид. Инциденцата на хипогликемија била значајно помала кај групата лекувана со вилдаглиптин (1,7%) отколку кај групата лекувана со глимепирид (16,2%). Според резултатот од испитувањата (2 години) HbA1c бил сличен со почетните вредности кај двете групи лекувани со одржана промена на телесната тежина и разликите во хипогликемијата.

При испитување кое траело 52 седмици споредуван е вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) со гликлазид (средна доза по 2 години: 229,5 mg) кај болни кај кои не била постигната доволна контрола со метформин (почетна доза на метформин од 1928 mg/ден). По 1 година средните вредности на намалување на HbA1c биле -0,81% со додаток на вилдаглиптин на метформин (средна почетна вредност HbA1c 8,4%) и -0,85% со додаток на гликлазид на метформин (средна почетна вредност HbA1c 8,5%). Постигната е статистички значајна неинфериорност (95% CI -0,11 – 0,20). Промената на телесната тежина со вилдаглиптин била +0,1 kg во споредба со добивањето на тежина +1,4 kg со гликлазид.

При испитување кое траело 24 седмици оценета е делотворноста на фиксна комбинација на дозата на вилдаглиптин и метформин (со постепена титрација на дозата до 50 mg/500 mg два пати на ден или 50 mg/1000 mg два пати на ден) како

почетна терапија кај болни кои до тогаш не примиле лекови за шеќерна болест. Комбинација на вилдаглиптин/метформин при доза од 50 mg/1000 mg два пати на ден го намалила HbA1c за -1,82%, комбинација на вилдаглиптин/метформин при доза од 50 mg/500 mg два пати на ден за -1,61%, метформин 1000 mg два пати на ден за -1,36%, а вилдаглиптин 50 два пати на ден за -1,09% од почетната средна вредност на HbA1c од 8,6%. Забележано е поголемо намалување на HbA1c кај болни со почетна вредност ≥10,0%.

24-седмично, рандомизирано, двојно слепо, со плацебо контролирано испитување спроведено е кај 318 болни за да се оцени делотворноста и безбедноста на примената на вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) при комбинација со метформин (≥1500 mg на ден) и со глимепирид (≥4 mg на ден). Вилдаглиптин при комбинација со метформин и глимепирид значајно го намалил HbA1c во споредба со плацебо. Средната вредност на намалувањето, приспособена во однос на плацебо, од почетната средна вредност на HbA1c од 8,8% било -0,76%.

24-седмично, рандомизирано, двојно слепо, со плацебо контролирано испитување спроведено е кај 449 болни за да се оцени делотворноста и безбедноста на примената на вилдаглиптин (50 mg два пати на ден) при комбинација со стабилна доза на базален или претходно измешан инсулин (средна дневна доза од 41 единици) со истовремена примена на метформин (N=276) или без истовремена примена на метформин (N=173). Вилдаглиптин при комбинација со инсулин значајно го намалил HbA1c во споредба со плацебо. Кај севкупната популација средното намалување, приспособено во однос на плацебо, во однос на почетната средна вредност на HbA1c 8,8% било -0,72%. Кај подгрупите лекувани со инсулин со или без истовремена примена на метформин просечното намалување на HbA1c, приспособено во однос на плацебо, било -0,63% односно -0,84%. Инциденцата на хипогликемија кај вкупната популација била 8,4% кај групата лекувана со вилдаглиптин односно 7,2% кај групата лекувана со плацебо. Кај болни кои примале вилдаглиптин не дошло до зголемување на телесната тежина (+0,2 kg), додека кај оние болни кои примале плацебо дошло до намалување на телесната тежина (-0,7 kg).

Во друго 24-седмично испитување со болни со напредната шеќерна болест тип 2 кај кои со терапија со инсулин не е постигната соодветна контрола (просечната доза на инсулина со кратко или долго дејство 80 IU/ден), просечното намалување на HbA1c кога вилдаглиптинот (50 mg два пати на ден) бил додаден на инсулин било статистички значајно поголемо од кога на инсулинот бил додаден плацебо (0,5% во однос на 0,2%). Инциденцата на хипогликемија била помала кај групата лекувана со вилдаглиптин отколку кај групата лекувана со плацебо (22,9% во однос на 29,6%).

*Кардиоваскуларен ризик*

Спроведена е мета-анализа независно и проспективно утврдени кардиоваскуларни настани од 37 клинички испитувања на фазите III и IV со монотерапија и комбинирана терапија во траење од повеќе од 2 години (средна изложеност 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за компараторите) која покажала дека лекувањето со вилдаглиптин не било поврзано со зголемување на

SHKUP СКОПЈЕ

кардиоваскуларниот ризик при споредба со компараторите. Композитна мерка од резултатот се утврдени големи несакани кардиоваскуларни настани (англ. *major adverse cardiovascular events*, MACE), која вклучува акутен инфаркт на миокардот, мозочен удар или кардиоваскуларна смрт, била слична за вилдаглиптин во споредба со комбинирани активни и плацебо компаратори [соднос на ризик по Mantel–Haenszel методата (M-H RR) 0,82 (95% интервал на сигурност 0,61-1,11)]. MACE се појавил кај 83 од 9599 (0,86%) болни лекувани со вилдаглиптин и кај 85 од 7102 (1,20%) болни лекувани со компаратор. Оценката на секоја одделна MACE компонента покажала дека нема зголемен ризик (сличен на M-H RR). Потврдени настани на затајување на срцето, дефинирани како затајување на срцето кое бара хоспитализација или нова појава на затајување на срцето, биле пријавени кај 41 (0,43%) болни лекувани со вилдаглиптин и 32 (0,45%) болни лекувани со компаратор со M-H RR 1,08 (95% интервал на сигурност 0,68-1,70).

Педијатриска популација
Европската агенција за лекови ја исклучи обврската за поднесување на резултати од испитувањето на вилдаглиптин при комбинација со метформин кај сите подгрупи на педијатриска популација за шеќерна болест од тип 2 (видете го поглавјето 4.2 за информации за педијатриска примена).

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Вилдаглиптин/метформин

Апсорпција
Потврдена е биоеквиваленцијата на три јачини на дози на вилдаглиптин/метформин комбинацијата (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg и 50 mg/1000 mg) во споредба со слободна комбинација на таблети на вилдаглиптин и метформин хлорид при соодветни дози.

Храната не влијае врз опфатот и брзината на апсорпција на вилдаглиптин од вилдаглиптин/метформин комбинацијата. Брзината и опфатот на апсорпција на метформин од комбинацијата вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg се намалуваат кога се дава со храна што се одразува со намалување на Cmax за 26%, AUC за 7% и одложен Tmax (2,0 до 4,0 h).

Изјавите во продолжение ги одразуваат фармакокинетичките својства на одделни активни материи на вилдаглиптинот и метформинот.

Вилдаглиптин

Апсорпција
По перорална примена на гладно вилдаглиптинот брзо се апсорбира при што максималните концентрации во плазмата забележани се по 1,7 часа. Храната незначајно го одложува времето до постигнување на максимални концентрации во плазмата на 2,5 часа, но не ја менува вкупната изложеност (AUC). Примената на вилдаглиптин со храна резултира со намалување на Cmax (19%) во споредба со примена на гладно. Меѓутоа, степенот на промена не е клинички значаен па

вилдаглиптинот може да се применува со храна или без неа. Апсолутната биорасположивост е 85%.

Дистрибуција
Врзувањето на вилдаглиптинот со протеините на плазмата е ниско (9,3%) и вилдаглиптинот еднакво се распределува помеѓу плазмата и еритроцитите. Средниот волумен на дистрибуција на вилдаглиптинот во состојба на динамичка рамнотежа по интравенска примена (Vss) е 71 литри, што упатува на екстраваскуларна распределба.

Биотрансформација
Главниот пат на елиминација на вилдаглиптин кај луѓе е метаболизирање, на кое отпаѓа 69% од дозата. Главниот метаболит (LAY 151) е фармаколошки неактивен и продукт е хидролизата на цијано- делот на молекулите, на што отпаѓа 57% од дозата, по што следи продукт на хидролизата на амидите (4% од дозата). Врз основа на *in vivo* испитување кај кое се користени стаорци со недостиг на DPP-4 откриено е дека DPP-4 делумно допринесува врз хидролизата на вилдаглиптин. Вилдаглиптинот не се метаболизира преку ензимите на CYP 450 до кој било мерлив опфат и заради тоа не се очекува врз метаболичниот клиренс на вилдаглиптинот да влијае истовремената примена на лекови кои се инхибитори и/или индуктори на CYP 450. Студиите *in vitro* покажале дека вилдаглиптинот не ги инхибира/индуцира CYP 450 ензимите. Заради тоа не е веројатно дека вилдаглиптинот ќе влијае врз метаболичниот клиренс на истовремено применети лекови кои се метаболизираат преку CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминација
По перорална примена на [$_{14}$C] вилдаглиптин околу 85% од дозата се излачува преку урината, а 15% од дозата пронајдено е во столицата. По перорална примена 23% од дозата се излачува преку бубрезите како непроменет вилдаглиптин. По интравенска примена кај здрави испитаници вкупниот плазматски и бубрежен клиренс на вилдаглиптинот е 41, односно 13 l/h. Средната вредност на полувремето на елиминација по интравенска примена изнесува околу 2 часа. Полувремето на елиминација по перорална примена изнесува околу 3 часа.

Линеарност/нелинеарност
Cmax на вилдаглиптинот и површината под кривата на концентрација - време (AUC) се зголемиле приближно пропорционално врз дозата во рамките на терапевтскиот распон на дозата.

*Карактеристики кај болни*
Пол: кај фармакокинетиката на вилдаглиптинот не се забележани клинички значајни разлики помеѓу здрави испитаници од машки и женски пол во рамките на широк распон на возраста и индексот на телесната маса (BMI). Полот не влијае врз инхибицијата на DPP-4 вилдаглиптинот.

Возраст: кај здрави постари испитаници (≥70 години) вкупната изложеност на вилдаглиптин (100 mg еднаш на ден) била зголемена за 32%, со 18%-тен пораст на максималната концентрација во плазмата во споредба со млади здрави испитаници (18-40 години). Овие промени не се сметаат за клинички значајни, меѓутоа возраста не влијае врз инхибицијата на DPP-4 вилдаглиптинот.

Оштетување на функцијата на црниот дроб: немало клинички значајни промени (најмногу ~30%) при изложеност на вилдаглиптин кај испитаници со благо, умерено или тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh A-C).

Оштетување на функцијата на бубрезите: кај испитаници со благо, умерено или тешко оштетување на бубрезите системската изложеност на вилдаглиптинот била зголемена (Cmax 8-66%; AUC 32-134%), а вкупниот телесен клиренс намален во споредба со испитаници со нормална функција на бубрезите.

Етничка група: ограничените податоци наведуваат на заклучок дека расата нема никакво позначајно влијание врз фармакокинетиката на вилдаглиптинот.

Метформин

Апсорпција
По орална доза на метформин најголема концентрација во плазмата (Cmax) се постигнува по приближно 2,5 часа. Апсолутната биорасположивост на таблета од 500 mg метформин приближно е 50-60% кај здрави испитаници. Неапсорбираната фракција откриена во столицата по орална доза била 20-30%.

По перорална примена апсорпцијата на метформин е непотполна и се одвива се до заситување. Се претпоставува дека фармакокинетиката на апсорпција на метформин не е линеарна. При вообичаени дози и шеми на дозирање на метформинот концентрациите во плазмата во состојба на динамична рамнотежа се постигнуваат во рамките на 24-48 часа и општо се помали од 1 µg/ml. При контролирани клинички испитувања најголемите нивоа на метформин во плазмата (Cmax) не преминувале 4 µg/ml, дури и при најголеми дози.

Храната незначително го одложува и го намалува опфатот на апсорпција на метформинот. По примена на доза од 850 mg максималната концентрација во плазмата била 40% помала, AUC бил намален за 25%, а времето до постигнување на максималните концентрации во плазмата било продолжено за 35 минути. Не е познато клиничкото значење на ова намалување.

Дистрибуција
Врзувањето со протеините на плазмата е занемарливо. Метформинот се распределува во ертитроцитите. Средниот волумен на распределба (Vd) е помеѓу 63-276 литри.

Биотрансформација
Метформинот се излачува непроменет во урината. Не се пронајдени метаболити кај луѓе.

Елиминација
Метформинот се елиминира преку бубрезите. Бубрежниот клиренс на метформинот е >400 ml/min што упатува дека метформинот се отстранува преку гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. По орална доза привидното полувреме на елиминација приближно е 6,5 часа. Ако бубрежната функција е оштетена, бубрежниот клиренс се намалува сразмерно со намалувањето на клиренсот на креатининот и затоа полувремето на елиминација се продолжува што доведува до зголемени нивоа на метформин во плазмата.

## 5.3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Испитувањата на комбинации на материи при комбинација со вилдаглиптин/метформин спроведени се врз животни во траење до 13 седмици. Не се утврдени нови токсичности поврзани со комбинацијата. Следните податоци се однесуваат на наодите од испитувањата спроведени посебно со вилдаглиптин и метформин.

Вилдаглиптин
Застои на интракардијалното зголемување на импулсот забележани се кај кучиња, при што дозата која не предизвикува ефект изнесува 15 mg/kg (7-кратна изложеност кај луѓе врз основа на Cmax).

Кај стаорци и глувци забележана е акумулација на пенести алвеоларни макрофаги во белите дробови. Кај стаорци дозата без ефект била 25 mg/kg (5-кратна изложеност кај луѓе врз основа на AUC), а кај глувци 750 mg/kg (142-кратна изложеност кај луѓе).

Гастроинтестиналните симптоми, особено мека столица, слузнава столица, пролив и при поголеми дози, крв во столицата забележани се кај кучиња. Не е утврдена доза која не предизвикува ефект.

При конвенционални *in vitro* и *in vivo* тестови за генотоксичност вилдаглиптинот не бил мутаген.

Испитувањето на плодноста и раниот ембрионален развој кај стаорци не покажало дека доаѓа до оштетување врз плодноста, репродуктивната способност или раниот ембрионален развој заради вилдаглиптин. Ембриофеталната токсичност е испитувана кај стаорци и зајаци. Зголемена инциденца на брановидни ребра е забележана кај стаорци, а поврзана е со намалени параметри на телесната тежина на мајката, при што дозата која не предизвикува ефект изнесува 75 mg/kg (10-кратна изложеност кај луѓе). Кај зајаците намалување на масата на фетусот и промени на скелетот, кои упатуваат на застој во развојот, биле забележани само во присуство на тешка токсичност за мајката, при што дозата без ефект изнесува 50 mg/kg (9-кратна изложеност кај луѓе). Врз глувци е спроведена студија на пренаталниот и постнаталниот развој. Ефектите се забележани само во врска со токсичноста за мајката при ≥150 mg/kg, а вклучувале

минливо намалување на телесната тежина и намалена моторичка активност кај генерацијата F1.

Двогодишно испитување за канцерогеност спроведено е врз стаорци со орални дози до 900 mg/kg (околу 200 пати поголема изложеност од изложеноста кај луѓе при максимално препорачана доза). Не се забележани зголемувања на инциденцијата на тумори која би можела да се припише на вилдаглиптинот. Друга двогодишна студија за канцерогеност спроведена е врз глувци со орални дози до 1000 mg/kg. Забележана е зголемена инциденција на аденокарцином на дојка, при што дозата без ефект изнесува 500 mg/kg (59-кратна изложеност кај луѓе) и хемангиосарком, при што дозата без ефект изнесува 100 mg/kg (16-кратна изложеност кај луѓе). Се смета дека зголеменатa инциденција на тие тумори кај глувци не претставува значаен ризик за луѓе врз основа на непостоење на генотоксичност на вилдаглиптинот и неговиот главен метаболит, заради појава на тумор само од еден вид и со големи размери на системска изложеност кај кои се забележани туморите.

При токсиколошко испитување во траење од 13 седмици во цуномолгусот на мајмуните забележани се кожни лезии при дози од ≥5 mg/kg/ден. Биле доследно сместени на екстремитетите (дланки, стапала, уши и опашка). При дози од 5 mg/kg/ден (отприлика одговара на AUC на изложеност кај луѓе при доза од 100 mg), забележани се само меурчиња. Тие беа реверзибилни и покрај продолженото лекување и не биле поврзани со хистопатолошки абнормалности. Лушпи на кожата, лупење на кожата, красти и рани на опашката со хистопатолошки промени кои биле поврзани со тоа, забележани се кај дози од ≥20 mg/kg/ден (приближно 3-кратна AUC на изложеност кај луѓе при доза од 100 mg). Некротични лезии на опашката забележани се при доза од ≥80 mg/kg/ден. Кожните лезии не биле реверзибилни кај мајмуни лекувани со доза од 160 mg/kg/ден за време на 4-седмичен период на окрепнување.

Метформин

Претклиничките податоци за метформин не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на безбедносната фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и репродуктивна токсичност.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

## 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата:
хидроксипропил целулоза
хидроксипропилцелулоза, ниско супституирана
магнезиум стеарат

Обвивка:
хипромелоза (5 mPas)

Филм-обвивка:

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

хипромелоза (15 mPas)
лактоза монохидрат
титаниум диоксид (E171)
триацетин
железо оксид, жолт (E172)
талк

**6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ**
Не е применливо.

**6.3. РОК НА УПОТРЕБА**
24 месеци

**6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ НА ЛЕКОТ**
Да не се чува на температура над 30°C.
Да се чува во оригинално пакување заради заштита од влага.

**6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)**
60 (6x10) филм-обложени таблети, oPA/Al/PVC//Al блистер, во кутија.

**6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА/ РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ**
Нема посебни барања.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје,
ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.,
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
AGNIS COMBI 50 mg/850 mg филм-обложени таблети: 11-5025/2

**9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
AGNIS COMBI 50 mg/850 mg филм-обложени таблети: 20.12.2019

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈАТА НА ТЕКСТОТ**
*Јануари, 2021 година*