

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Daltex 50 mg/850 mg: Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 850 mg metforminklorida (što odgovara 660 mg metformina).

Daltex 50 mg/1000 mg: Svaka filmom obložena tableta sadrži 50 mg vildagliptina i 1000 mg metforminklorida (što odgovara 780 mg metformina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Daltex 50 mg/850 mg: Žuta, ovalna, filmom obložena tableta sa zaobljenim rubovima, glatke površine s obje strane, dimenzija otprilike 20,7 x 8,8 mm.

Daltex 50 mg/1000 mg: Tamnožuta, ovalna, filmom obložena tableta sa zaobljenim rubovima, glatke površine s obje strane, dimenzija otprilike 21,3 x 10,1 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Daltex je indiciran kao dodatak dijeti i tjelovježbi radi poboljšanja glikemijske kontrole u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2:

- u bolesnika s nedostatnom kontrolom uz liječenje samo metforminkloridom.
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom odvojenih tableta vildagliptina i metforminklorida.
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kad oni ne pružaju dostatnu glikemijsku kontrolu (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

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

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

– U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola pri najvišoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom:

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

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

– U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnomo terapijom, kombinacijom metformina i sulfonilureje:

Doza lijeka Daltex mora biti 50 mg vildagliptina dvaput na dan (ukupna dnevna doza 100 mg) i doza metformina slična dosadašnjoj dozi. Kad se lijek Daltex primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

– U bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola dvojnomo kombiniranom terapijom inzulinom i najvišom podnošljivom dozom metformina:

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

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

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe (≥65 godina)*

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici imaju sklonost smanjenju bubrežne funkcije, u starijih bolesnika koji primaju lijek Daltex treba redovito pratiti funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

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

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

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Daltex se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (<18 godina). Sigurnost i djelotvornost

vildagliptina/metformina u djece i adolescenata (<18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Uzimanje lijeka Daltex uz obrok ili neposredno nakon njega može ublažiti gastrointestinalne simptome povezane s metforminom (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Općenito

Daltex nije zamjena za inzulin u bolesnika koji trebaju inzulin i ne smije se primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

#### Laktacidoza

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

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

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

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

#### *Primjena jodiranih kontrastnih sredstava*

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane

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

#### Funkcija bubrega

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

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

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### *Praćenje jetrenih enzima*

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

Nakon prekida liječenja s lijekom Daltex i normalizacije testova jetrene funkcije, liječenje s lijekom Daltex se ne smije ponovno započeti.

#### Kožni poremećaji

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

#### Akutni pankreatitis

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

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

#### Hipoglikemija

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

#### Kirurški zahvat

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

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

##### Vildagliptin

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

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

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

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

##### Kombinacija s ACE inhibitorima

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

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

##### Metformin

*Kombinacije koje se ne preporučuju*

###### *Alkohol*

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

###### *Jodirana kontrastna sredstva*

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

###### *Kombinacije koje treba primjenjivati s oprezom*

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

Glukokortikoidi, beta-2-agonisti i diuretici posjeduju intrinzičko hiperglikemijsko djelovanje. Bolesnike se mora informirati i češće im kontrolirati glukozu u krvi, posebno na početku liječenja.

Ako je potrebno, dozu lijeka Daltex treba prilagoditi za vrijeme istodobne primjene te nakon njenog završetka.

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

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

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

##### Trudnoća

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

##### Dojenje

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

##### Plodnost

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

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali vildagliptin u dvostruko slijepim kliničkim

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

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

<i>Klasifikacija organskih sustava - nuspojava</i>	<i>Učestalost</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>	
Infekcija gornjih dišnih puteva	Često
Nazofaringitis	Često
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Hipoglikemija	Manje često
Gubitak apetita	Manje često
Smanjena apsorpcija vitamina B <sub>12</sub> i laktacidoza	Vrlo rijetko*
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Omaglica	Često
Glavobolja	Često
Tremor	Često
Metalni okus	Manje često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Povraćanje	Često
Proljev	Često
Mučnina	Često
Gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Flatulencija	Često
Konstipacija	Često
Bol u abdomenu uključujući gornji dio	Često
Pankreatitis	Manje često
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Hepatitis	Manje često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Hiperhidroza	Često
Svrbež	Često
Osip	Često
Dermatitis	Često
Eritem	Manje često
Urtikarija	Manje često
Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid	Nepoznato†
Kožni vaskulitis	Nepoznato†
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Artralgija	Često
Mijalgija	Manje često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Astenija	Često
Umor	Manje često
Zimica	Manje često
Periferni edem	Manje često
<i>Pretrage</i>	
Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije	Manje često

\* Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali metformin kao monoterapiju i koje nisu opažene u bolesnika koji su primali fiksne kombinacije doza vildagliptin+metformin. Pogledajte sažetak opisa

<i>Klasifikacija organskih sustava - nuspojava</i>	<i>Učestalost</i>
svojstava lijeka za metformin za dodatne informacije. † Temeljem iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.	

### Opis odabranih nuspojava

#### Vildagliptin

##### *Oštećenje funkcije jetre*

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

##### *Angioedem*

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

##### *Hipoglikemija*

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

#### Metformin

##### *Smanjena apsorpcija vitamina B12*

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

##### *Jetrena funkcija*

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

##### *Poremećaji probavnog sustava*

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

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju vildagliptinom/metforminom.

### *Vildagliptin*

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

### Simptomi

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

### *Metformin*

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

### Liječenje

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

### Mehanizam djelovanja

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

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

### Farmakodinamički učinci

#### *Vildagliptin*

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

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

Povećanjem endogenih razina ovih inkretinskih hormona vildagliptin povećava osjetljivost beta stanica na glukozu, što rezultira poboljšanjem sekrecije inzulina koja ovisi o glukozu. Liječenje vildagliptinom u dozi od 50 do 100 mg na dan u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta stanica, uključujući HOMA- $\beta$  (engl. *Homeostasis Model Assessment*- $\beta$ ), omjer proinzulina prema inzulinu i pokazatelje odgovora beta stanica na temelju često uzimanih

uzoraka testa tolerancije hrane. U pojedinaca koji nisu dijabetičari (normalne vrijednosti glukoze), vildagliptin ne stimulira sekreciju inzulina, niti snižava razine glukoze.

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

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

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

### *Metformin*

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

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

- smanjenjem hepatičke proizvodnje glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- u mišićima umjerenim povećanjem osjetljivosti na inzulini, poboljšavajući periferni unos i korištenje glukoze;
- odgađanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

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

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

Prospektivno randomizirano ispitivanje UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) potvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi u šećernoj bolesti tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha same dijeta je pokazala:

- značajno smanjenje apsolutnog rizika za bilo koju dijabetičku komplikaciju u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina),  $p=0,0023$ , te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina),  $p=0,0034$ ;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika mortaliteta vezanog uz šećernu bolest: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina,  $p=0,017$ ;
- značajno smanjenje apsolutnog rizika ukupnog mortaliteta: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina u usporedbi sa skupinom koja je liječena samo dijetom 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina ( $p=0,011$ ) te u usporedbi sa skupinama liječenim kombinacijom uz sulfonilureju i monoterapijom inzulinom (18,9 događaja/1000 bolesnik-godina ( $p=0,021$ );
- značajno smanjenje apsolutnog rizika za infarkt miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina ( $p=0,01$ ).

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dodatak vildagliptina bolesnicima u kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije usprkos monoterapiji metforminom rezultirao je nakon 6-mjesečnog liječenja dodatnom statistički značajnom srednjom vrijednosti smanjenja HbA1c u usporedbi s placebom (razlika između skupina od -0,7% do -1,1% za vildagliptin u dozi od 50 mg i 100 mg). Udio bolesnika koji su postigli smanjenje HbA1c  $\geq 0,7\%$  u odnosu na početnu vrijednost bio je statistički značajno veći u obje skupine koje su primale vildagliptin uz metformin (46% odnosno 60%) naspram skupine koja je primala metformin uz placebo (20%).

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja sniženja HbA1c u odnosu na početnu vrijednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatak vildagliptina metforminu i -1,0% uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrijednost dobitka na težini od +1,9 kg bila je zapažena u bolesnika koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u usporedbi s +0,3 kg u onih bolesnika koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u bolesnika liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA1c bila su -0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrijednosti HbA1c od 7,3%. Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz glimepirid. Incidencija hipoglikemije bila je značajno manja u skupini liječenoj vildagliptinom (1,7%) nego u skupini liječenoj glimepiridom (16,2%). Na ishodu ispitivanja (2 godine) HbA1c je bio sličan početnim vrijednostima u obje skupine liječene uz održane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza metformina od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA1c bila su -0,81% uz dodatak vildagliptina metforminu (srednja početna vrijednost HbA1c 8,4%) i -0,85% uz dodatak gliklazida metforminu (srednja početna vrijednost HbA1c 8,5%). Postignuta je statistički značajna neinferiornost (95% CI -0,11 – 0,20). Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je +0,1 kg u usporedbi s dobitkom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije u bolesnika koji do tada nisu primili lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan snizila je HbA1c za - 1,82%, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan za -1,61%, metformin 1000 mg dva puta na dan za -1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za -1,09% od početne srednje vrijednosti HbA1c od 8,6%. Uočeno je veće sniženje HbA1c u bolesnika s početnom vrijednosti  $\geq 10,0\%$ .

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom ( $\geq 1500$  mg na dan) i glimepiridom ( $\geq 4$  mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA1c u usporedbi s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA1c od 8,8% bilo je -0,76%.

Petogodišnje multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (VERIFY) provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 radi ocjenjivanja učinka rane kombinirane terapije vildagliptinom i metforminom (N = 998) u odnosu na standard liječenja, tj. inicijalnu monoterapiju metforminom nakon koje slijedi kombinacija s vildagliptinom (skupina sa sekvencijskom terapijom) (N = 1003) u novodijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Kombinirani režim s vildagliptinom 50 mg dvaput na dan plus metformin rezultirao je statistički i klinički značajnim relativnim smanjenjem hazarda za „vrijeme do potvrđenog neuspjeha početnog liječenja” (HbA1c vrijednost  $\geq 7$  %) u odnosu na monoterapiju metforminom u prethodno neliječenih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 tijekom 5-godišnjeg trajanja ispitivanja (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45; 0,58];  $p < 0,001$ ). Incidencija neuspjeha početnog liječenja (HbA1c vrijednost  $\geq 7$  %) bila je 429 (43,6 %) bolesnika u skupini s ranom kombiniranom terapijom i 614 (62,1 %) bolesnika u skupini sa sekvencijskom terapijom.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41

jedinice) uz istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA1c u usporedbi s placebo. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA1c 8,8% bilo je -0,72%. U podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina prosječno sniženje HbA1c, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u skupini liječenoj placebo. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), prosječno sniženje HbA1c kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebo (22,9% u odnosu na 29,6%).

#### *Kardiovaskularni rizik*

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

#### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Vildagliptin i metformin

#### *Apsorpcija*

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

Hrana ne utječe na opseg i brzinu apsorpcije vildagliptina iz vildagliptina/metformina. Brzina i opseg apsorpcije metformina iz vildagliptina/metformina 50 mg/1000 mg se smanjuju kada se daje s hranom što se odražava sniženjem  $C_{max}$  za 26%, AUC za 7% i odgođenim  $T_{max}$  (2,0 do 4,0 sata).

Izjave u nastavku odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinih djelatnih tvari u lijeku Daltex.

### Vildagliptin

#### *Apsorpcija*

Nakon peroralne primjene natašte vildagliptin se brzo apsorbira pri čemu su vršne koncentracije u plazmi zapažene nakon 1,7 sati. Hrana neznatno odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije u

plazmi na 2,5 sata, ali ne mijenja ukupnu izloženost (AUC). Primjena vildagliptina s hranom rezultira smanjenim  $C_{max}$  (19%) u usporedbi s primjenom natašte. Međutim, stupanj promjene nije klinički značajan pa se vildagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspoloživost je 85%.

#### *Distribucija*

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

#### *Biotransformacija*

Glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi je metaboliziranje, na koje otpada 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano- dijela molekule, na što otpada 57% doze, nakon čega slijedi produkt hidrolize amida (4% doze). Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 djelomično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega i zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utječe istodobna primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/inducira CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerojatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

#### *Eliminacija*

Nakon peroralne primjene [ $^{14}C$ ] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u mokraću, a 15% doze pronađeno je u stolici. Nakon peroralne primjene 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika ukupni plazmatski i bubrežni klirens vildagliptina je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primjene iznosi oko 2 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon peroralne primjene iznosi oko 3 sata.

#### *Linearnost / nelinearnost*

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

#### *Karakteristike u bolesnika*

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

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

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

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

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

#### Metformin

### *Apsorpcija*

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

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

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

### *Distribucija*

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

### *Biotransformacija*

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

### *Eliminacija*

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

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

### Vildagliptin

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

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

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

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

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

provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Učinci su zapaženi samo u vezi s toksičnošću po majku pri  $\geq 150$  mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje tjelesne težine i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

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

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

#### Metformin

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete:*

Celuloza, mikrokristalična  
Kopovidon K 25  
Krospovidon (vrsta B)  
Hidroksipropilceluloza  
Magnezijev stearat

#### *Film ovojnica tablete:*

Hipromeloza (E 464)  
Titanijev dioksid (E 171)  
Željezov oksid, žuti (E 172)  
Makrogol/PEG 8000 (E1521)  
Talk (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/Aluminij (OPA/ aluminijska folija/ PVC) blister

Dostupno u pakiranjima koja sadrže 10, 30, 60, 120, 180 ili 360 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos street,

3011 Limassol

Cipar

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

Daltex 50 mg/850 mg filmom obložene tablete: HR-H-773280059

Daltex 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-674788337

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

30. kolovoza 2017. / 29. studenog 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. 11. 2023.