KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAGLİN MET 50 mg/500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Vildagliptin	50 mg
Metformin hidroklorür	500 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Sarı, oval, bombeli, yazısız, armasız film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TAGLİN MET, Tip 2 diyabeti olan yetişkinlerde aşağıda listelenen durumlarda glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla diyet ve egzersize ek olarak endikedir:

• Tek başına düşük doz metformin hidroklorür ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda.

• Ayrı tabletler halinde vildagliptin ve düşük doz metformin hidroklorür kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda.

• İnsülin de dahil olmak üzere diyabet tedavisine yönelik diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde, bu ürünlerle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda (farklı kombinasyonlarla ilgili mevcut veriler için bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.l).

• TAGLİN MET, ayrıca diyabeti tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen T2DM hastalarında başlangıç tedavisi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

<u>Renal fonksiyonu normal olan erişkinler (GFR≥ 90 ml/dk)</u>
Hastanın güncel metformin dozuna dayanarak, TAGLİN MET 50 mg/500 mg, TAGLİN MET 50 mg/850 mg veya 50 mg/1000 mg günde iki tablet, sabah bir ve akşam bir tablet şeklinde kullanımı başlatılabilir.

Maksimum günlük doz 100 mg vildagliptinin üzerindeki dozların kullanılması önerilmez.

- Tolere edilebilen maksimum dozda metformin monoterapisine rağmen glisemik kontrolün yetersiz olduğu hastalarda: TAGLİN MET dozu, halihazırda alınmakta olan metformin dozuna ilave olarak, günde iki kez 50 mg vildagliptin (toplam günlük doz 100 mg) şeklinde verilmelidir.

Ayrı tabletler halinde vildagliptin ve metformin alan hastalarda, her bileşeni aynı dozda içeren TAGLİN MET tabletlerine geçilebilir.

- Metformin ve sülfonilüre ile ikili kombinasyon ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda: TAGLİN MET dozu, günde iki kez 50 mg vildagliptin (toplam günlük doz 100 mg) ve halihazırda alınmakta olan metformin dozuna benzer bir doz verilmelidir. TAGLİN MET bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla daha düşük bir sülfonilüre dozu düşünülebilir.

- İnsülin ve tolere edilebilen maksimum metformin dozu ile ikili kombinasyon tedavisi ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalarda: TAGLİN MET dozu, günde iki kez 50 mg vildagliptin (toplam günlük doz 100 mg) ve halihazırda alınmakta olan metformin dozuna benzer bir doz verilmelidir.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.
TAGLİN MET'i yemeklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra almak metformine bağlı gastrointestinal semptomları azaltabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Eğer bir TAGLİN MET dozu atlanırsa, hasta hatırlar hatırlamaz bu doz alınmalıdır. Aynı gün içerisinde çift doz alınmamalıdır.

Genel hedef popülasyon:
18 yaş ve üzeri erişkinler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Metformin içeren ürünler ile tedavi başlatılmadan önce ve ardından en az yılda bir kez GFR değerlendirilmelidir. Renal bozukluğun daha fazla ilerlemesi riski olan hastalarda ve yaşlılarda renal fonksiyon her 3-6 ayda bir gibi; daha sık aralıklarla değerlendirilmelidir.

Metforminin maksimum günlük dozu tercihen günlük 2-3 doza bölünmelidir. GFR değeri <60 ml/dk olan hastalarda metforminin başlanması planlandığında hastada laktik asidoz riskini artırabilecek faktörlerin (bkz. Bölüm 4.4) olup olmadığı incelenmelidir.

TAGLİN MET ile beklenen dozaj gücü elde edilemiyorsa, sabit dozlu kombinasyon yerine ayrı ayrı monobileşenler kullanılmalıdır.

GFR ml/dk	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maksimum günlük doz 3000 mg'dır. Renal fonksiyonun azalması durumunda uygun şekilde doz azaltımı düşünülebilir.	Doz ayarlamasına gerek yoktur.

45-59	Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.	Maksimum günlük doz 50 mg'dır.
30-44	Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.	
<30	Metformin kontrendikedir.	

Karaciğer yetmezliği:
Tedavi öncesi alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri normalin üst sınırının (NÜS) > 3 katı olan karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda TAGLİN MET kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlilik ve etkililik verileri bulunmadığından TAGLİN MET'in çocuklarda ve ergenlerde (<18 yaş) kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Metformin böbrekler yoluyla atıldığından ve 65 yaş ve üstü yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azalma eğilimi gösterdiğinden, TAGLİN MET kullanan yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu düzenli olarak takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeler veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1)
- Herhangi bir tipte akut metabolik asidoz varlığı (laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz gibi)
- Diyabetik pre-koma
- Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dk) (bkz. Bölüm 4.4)
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli bulunan akut durumlar, örneğin:
  - dehidratasyon,
  - şiddetli enfeksiyon,
  - şok,
  - damar içine iyotlu kontrast madde verilmesi (bkz. Bölüm 4.4).
- Doku hipoksisine neden olabilecek akut veya kronik hastalık, örneğin:
  - kardiyak veya respiratuar yetmezlik,
  - yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü,
  - şok,
- Karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8)
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm
- Emzirme (bkz. Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel
TAGLİN MET, insülin kullanması gereken hastalarda insülinin yerini alacak bir ilaç değildir. Tip 1 diyabetli hastalarda veya ketoasidozlu hastalarda kullanılmamalıdır.

Hipoglisemi:
TAGLİN MET'i bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde kullanan hastalarda

hipoglisemi riski artabilir. Bu nedenle, hipoglisemi riskini azaltmak için gerekirse daha düşük bir sülfonilüre veya insülin dozu düşünülmelidir.

Vildagliptin
Karaciğer yetmezliği:
Vildagliptin tedaviye başlamadan önce ölçülen ALT veya AST düzeyleri >2,5x normalin üst sınırı (ULN) olan karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez.
Bu nedenle TAGLİN MET karaciğer hasarı olan hastalarda önerilmez (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.8).

Karaciğer enzimlerinin takibi:
Vildagliptin ile nadir hepatik disfonksiyon (hepatit de dahil olmak üzere) vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda, hastalar genel olarak asemptomatik seyretmiştir ve klinik sekel kalmamış ve karaciğer fonksiyon testleri (KFT) tedavi sonlandırıldıktan sonra normal düzeylere dönmüştür. Hastanın başlangıç değerlerinin bilinmesi amacıyla karaciğer fonksiyon testleri (KFT) TAGLİN MET ile tedaviye başlanmadan önce yapılmalıdır. TAGLİN MET ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu ilk yıl üç ayda bir ve sonrasında periyodik olarak izlenmelidir. Transaminaz düzeyleri yükselen hastalarda, bu bulgunun doğrulanması için ikinci bir karaciğer fonksiyon değerlendirmesi yapılmalı ve daha sonra bu hastalar, anormallik(ler) normale dönünceye kadar sık sık karaciğer fonksiyon testleri (KFT) yapılarak izlenmelidir. AST veya ALT düzeylerinde 3x normalin üst sınırı (ULN) veya daha yüksek bir artış devam ettiği takdirde, TAGLİN MET tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.
Sarılık veya karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden diğer belirtilerin görüldüğü hastalarda TAGLİN MET tedavisi sonlandırılmalıdır.
TAGLİN MET tedavisi kesildikten ve karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra, TAGLİN MET tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

Pankreatit:
Pazarlama sonrası deneyimde akut pankreatite dair spontan yan etkiler rapor edilmiştir. Bu nedenle hastalar akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir: İnatçı, şiddetli karın ağrısı.

Vildagliptin tedavisi sonlandırıldıktan sonra pankreatitte düzelme gözlemlenmiştir.

Eğer pankreatitten şüpheleniliyorsa, vildagliptin ve diğer potansiyel şüpheli ilaçlarla tedavi sonlandırılmalıdır.

Kalp yetmezliği:
New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıfı I-III olan hastalar ile yapılan bir vildagliptin klinik çalışmasında, vildagliptin ile tedavinin, plasebo ile karşılaştırıldığında, sol ventriküler fonksiyonda değişiklik ya da mevcut konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) kötüleşme ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Vildagliptin ile tedavi edilen NYHA fonksiyonel sınıf III hastalarda deneyim halen sınırlıdır ve yukarıdaki çalışmanın sonuçları kesin değildir. Sonuçlara varılmasını engellemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

NYHA fonksiyonel sınıf IV düzeyindeki hastalarda vildagliptin kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda vildagliptin kullanımı önerilmemektedir.

Cilt hastalıkları:
Klinik olmayan toksikoloji çalışmalarında vildagliptin ile maymunlarda ekstremitelerinde kabarcık ve ülserasyon gibi deri lezyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Her ne kadar klinik

çalışmalarda deri lezyonlarının insidansında bir artış gözlenmemişsede, diyabetik deri komplikasyonları olan hastalardaki deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, diyabetik hastanın rutin bakımıyla uyumlu olarak, kabarcık veya ülserasyon gibi cilt lezyonlarının takibi önerilmektedir.

Miyopati/Rabdomyolizis:
Kas ağrısı, güçsüzlük veya hassasiyet ile birlikte ciddi derecede yüksek kreatin kinaz (CK, normalin üst sınırının 10 katı) ile kendini gösteren miyopatiler, Vildagliptin-metformin kombinasyonu kullanımıyla ilişkili olarak bildirilmiştir. Miyopati bazen miyoglobinüriye bağlı olarak akut böbrek yetmezliği ile birlikte veya akut böbrek yetmezliği olmaksızın rabdomiyoliz şeklinde ortaya çıkabilir ve nadiren ölümler meydana gelmiştir.

Doktorlar, rabdomiyolize yatkınlaştırıcı faktörleri olan hastalarda TAGLİN MET reçete ederken dikkatli olmalıdırlar. Aşağıdaki durumlarda tedaviye başlamadan önce kreatin kinaz değeri belirlenmelidir:

·Böbrek fonksiyon bozukluğu

·Kontrolsüz hipotiroidizm

·Kişisel veya ailede kalıtsal kas bozuklukları öyküsü

·Bir statin veya fibrat ile kas toksisitesi geçmişi

·Alkol bağımlılığı

·Yaşlılar (≥65 yaş): Rabdomiyoliz için diğer predispozan faktörlerin varlığında böyle bir ölçüm ihtiyacı düşünülmelidir.

·Kadın cinsiyeti

Bu gibi durumlarda, potansiyel fayda ile ilişkili olarak tedavinin riski dikkate alınmalıdır.

<u>Metformin</u>
Kalp yetmezliği:
Metformin kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir, bu nedenle TAGLİN MET bu hasta popülasyonunda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktik asidoz:
Çok nadir görülen (her 100.000 hasta yılı başına 3 vaka) ancak ciddi bir metabolik komplikasyon olan laktik asidoz sıklıkla renal fonksiyonda akut kötüleşme veya kardiyorespiratuar hastalık veya sepsiste ortaya çıkmaktadır. Erken tedavi edilmezse yüksek mortalite ile ilişkilidir. Metformin birikimi böbrek fonksiyonunda akut bozulma ile ortaya çıkar ve laktik asidoz riskini artırır. Akut böbrek yetmezliği (organik veya fonksiyonel) metformin birikiminin nedeni olabilir.
Önceki semptomlar spesifik değildir ve gastrointestinal rahatsızlıklar, karın ağrısı, artan solunum hızı ve önemli derecede halsizlik ile birlikte kas krampları olarak kendini gösterebilir. Bu semptomlar ilgili doktor tarafından not edilmelidir. Doktor ayrıca hastayı olası laktik asidoz belirtileri hakkında bilgilendirmelidir.

Dehidratasyon durumunda (şiddetli diyare veya kusma, ateş veya azalmış sıvı alımı), metformin geçici olarak bırakılmalıdır ve hekime danışılması önerilir.

Metformin içeren ürünlerle tedavi edilen hastalarda renal fonksiyonu ciddi şekilde bozabilme ihtimali olan ilaçlar (antihipertansifler, diüretikler ve NSAID'ler gibi) başlanırken dikkat

edilmelidir. Laktik asidoz için diğer risk faktörleri, aşırı alkol alımı, hepatik yetersizlik, kontrol altında olmayan diyabet, ketoz, uzun süreli açlık ve hipoksi ile ilişkili tüm rahatsızlıkların yanı sıra laktik asidoza neden olabilecek tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hastalar ve/veya tıbbi görevliler laktik asidoz riski konusunda bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz, asidotik dispne, karın ağrısı, kas krampları, asteni ve hipotermiyi takiben komanın gelişmesiylekarakterizedir. Tanısal laboratuar bulguları; azalmış kan pH'sı (<7,35), artmış plazma laktat düzeyleri (>5 mmol/l) ve artmış anyon açığı ve artmış laktat/piruvat oranıdır.

Laktik asidozdan şüpheleniliyorsa metformin içeren ürünler (TAGLİN MET gibi) kesilmeli ve hasta derhal hastaneye kaldırılmalıdır. Hem laktat hem de metformin hemodiyaliz ile etkili şekilde elimine edilebilir.

Böbrek fonksiyonu:
Glomerüler filtrasyon hızı tedaviye başlanmadan önce ve sonrasında düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir (bkz.Bölüm 4.2). Metformin içeren ürünler, GFH değeri <30 ml/dk olan hastalarda kontrendikedir ve böbrek fonksiyonunu değiştiren koşulların varlığında bunlarla tedavi geçici olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek fonksiyonunu veya metformin maruziyetini etkileyebilecek tıbbi ürünlerin eşzamanlı kullanımı:
Böbrek fonksiyonunu etkileyen, önemli hemodinamik değişikliklere neden olan veya renal taşımayı inhibe eden ve sistemik metformin maruziyetini artıran tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı dikkatle yapılmalıdır.

İyot içeren kontrast ajanlarının uygulanması:
İyot içeren kontrast ajanlarının intravasküler yolla uygulanması kontrast ile indüklenen nefropatiye yol açabilir ve bu durum metformin birikimi ve artmış laktik asidoz riski ile sonuçlanabilir. Bu nedenle görüntüleme prosedüründen önce veya prosedür zamanında metformin bırakılmalı ve renal fonksiyon yeniden değerlendirilerek stabil bulunması koşuluyla en az 48 saat sonrasına kadar yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Alkol alımı:
Alkol, metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkisini güçlendirir. Bu nedenle hastalar, metformin içeren ürünlerle (TAGLİN MET gibi) tedavi sırasında aşırı alkol tüketimine karşı uyarılmalıdır.
Alkol intoksikasyonu, özellikle önceden açlık, yetersiz beslenme veya karaciğer yetmezliği durumunda, artan laktik asidoz riski ile ilişkilidir.

B12 Vitamini-Seviye:
Metformin, hastaların yaklaşık %7'sinde klinik belirtiler olmaksızın serum vitamin B12 seviyelerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Böyle bir azalma çok nadiren anemi ile ilişkilidir ve metformin uygulamasının kesilmesi ve/veya vitamin B12 vitamin takviye tedavisi ile hızla geri döndürülebilir görünmektedir. TAGLİN MET kullanan hastalarda yılda en az bir kez hematolojik parametrelerin incelenmesi endikedir. Meydana gelen herhangi bir aksama uygun şekilde araştırılmalı ve ele alınmalıdır.

Cerrahi Müdahaleler:
Metformin içeren ürünler (TAGLİN MET gibi) anestezi, spinal veya epidural anestezi altında planlanan cerrahiden 48 saat önce kesilmelidir. Ameliyattan 48 saat sonra ve ancak oral

beslenmenin yeniden başlamasından sonra ve böbrek fonksiyonu stabil ise Metformin ile tedaviye devam edilebilir.

Daha önce kontrol edilen tip 2 diyabetli hastalarda klinik durumda değişiklik:
Daha önce TAGLİN MET ile iyi kontrol edilen ancak daha sonra laboratuvar anormallikleri veya klinik hastalık (özellikle belirlenmemiş veya tam olarak tanımlanmamış bir hastalık) gelişen tip 2 diyabetli hastalar, keto ve/veya laktik asidoz açısından derhal değerlendirilmelidir. Asidoz oluşursa, TAGLİN MET derhal kesilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Hipoglisemi:
Vildagliptin-Metformin kombinasyonu tek başına verildiğinde genellikle hipoglisemi oluşmaz; Ancak alınan kalori yetersizse, yoğun fiziksel aktivite kalorilerle karşılanmıyorsa veya alkol tüketilirse bu durum ortaya çıkabilir. Yaşlı, güçten düşmüş veya yetersiz beslenmiş hastalar ve adrenal veya hipofiz yetmezliği veya alkol intoksikasyonu olanlar hipoglisemik bozukluklara duyarlıdır. Yaşlı kişilerde ve β-bloker kullanan hastalarda hipogliseminin saptanması zor olabilir.

Sülfonilürelerin hipoglisemiye neden oldukları bilinmektedir. Bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde vildagliptin alan hastalar hipoglisemi riski altında olabilir. Bu nedenle, hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla daha düşük bir sülfonilüre dozu düşünülebilir.

Kan şekeri kontrolünün kaybı:
Antidiyabetik tedavi gören bir hasta ateş, travma, enfeksiyon, ameliyat vb. gibi strese maruz kaldığında, geçici bir glisemik kontrol kaybı meydana gelebilir. Bu gibi durumlarda vildagliptin-metformin uygulamasının durdurulması ve geçici olarak insülin kullanılması gerekebilir. Akut dönemin üstesinden gelindiğinde TAGLİN MET tekrar kullanılabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vildagliptin-Metformin fiks doz kombinasyonu ile yapılmış resmi etkileşim çalışması yoktur. Aşağıdaki bölümler her etkin maddeye ilişkin mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Vildagliptin
İlaç etkileşimi çalışmaları, tip 2 diyabetli hastalar için yaygın olarak aynı anda reçete edilen ilaçlar veya dar terapötik pencereli ilaçlarla yürütülmüştür. Bu çalışmaların bir sonucu olarak, diğer oral antidiyabetikler (glibenklamid, pioglitazon, metformin), amlodipin, digoksin, ramipril, simvastatin, valsartan veya varfarin ile klinik olarak anlamlı etkileşimler gözlenmemiştir.

Vildagliptinin birlikte uygulanan tıbbi ürünlerle etkileşim potansiyeli düşüktür. Vildagliptin bir sitokrom P (CYP) 450 enzim substratı olmadığından ve CYP 450 enzimlerini inhibe etmediğinden veya indüklemediğinden, bu enzimlerin substratı, inhibitörü veya indükleyicisi olan etkin maddelerle etkileşmesi olası değildir.

Vildagliptin ile kombinasyon şeklinde oral antidiyabetik glibenklamid, pioglitazon, metformin ve gliburid ileyapılan klinik çalışmaların sonuçları hedef popülasyonda klinik olarak anlamlı hiçbir farmakokinetik etkileşim göstermemiştir.

Metforminin kan şekerini düşürücü etkisinde artış veya azalma:
H2 antagonistleri, klonidin ve reserpin, metforminin etkisini artırabilir veya zayıflatabilir.

Kinolonlar ve metformin birlikte uygulandığında glisemik kontrol bozuklukları (hiper veya hipoglisemi dahil) gözlenmiştir.

B12 vitamini seviyeleri:
Metformin, klinik belirtileri olmayan hastaların yaklaşık %7'sinde serum vitamin B12 seviyelerinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Böyle bir azalma çok nadiren anemi ile ilişkilidir ve metformin tedavisinin kesilmesi ve/veya vitamin B12 takviyesiyle hızla geri döndürülebilir görünmektedir. TAGLİN MET kullanan hastalarda yılda en az bir kez hematolojik parametrelerin incelenmesi endikedir. Meydana gelen herhangi bir aksama uygun şekilde araştırılmalı ve ele alınmalıdır.

Önerilmeyen kombinasyonlar:
Metforminin yan etkilerini artıran etkileşimler

Alkol:
Alkol zehirlenmesi, özellikle de açlık, malnütrisyon veya hepatik bozukluk durumlarında artmış laktik asidoz riskiyle ilişkilendirilmektedir.

İyot içeren kontrast ajanları:
Metformin, görüntüleme prosedüründen önce veya prosedür zamanında bırakılmalı ve renal fonksiyonunun yeniden değerlendirilerek stabil bulunması koşuluyla en az 48 saat sonrasına kadar yeniden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Metformin
Kullanımında dikkatli olunması gereken kombinasyonlar:
Seçici siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ'lar, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptörü antagonistleri ve diüretikler, özellikle de kıvrım diüretikler gibi bazı ilaçlar renal fonksiyonu olumsuz etkileyebilmektedir ve bu durum laktik asidoz riskini artırabilmektedir. Bu tip ürünler başlandığında veya metformin ile kombine halde kullanıldığında renal fonksiyonun yakın takibi şarttır.

Sempatolitik maddelerin (örn. beta blokerler, klonidin, guanetidin, reserpin) etkisi altında hipogliseminin uyarıcı işaretlerinin algılanması bozulabilir.

Metforminin etkilerini etkileyen etkileşimler

Hipoglisemik etkinin azaltılması:
Glukokortikoidler (sistemik, lokal), beta-2-agonistlerin, diüretiklerin, fenotiyazinler (örn. klorpromazin), tiroid hormonları, östrojenler, oral kontraseptifler, hormon replasman ürünleri, fenitoin, nikotinik asit, kalsiyum kanal blokerleri, izoniazidin intrensik hiperglisemik aktivitesi vardır.

Hipoglisemik etkinin arttırılması:
Furosemid, renal klerenste önemli değişiklikler olmaksızın metforminin plazma konsantrasyonlarını (C_{maks} %22, EAA %15) arttırır.
Nifedipin, metformin emilimini artırarak metformin plazma konsantrasyonlarını (C_{maks} %20, EAA %9-20) artırır.

Metformin, furosemidin plazma konsantrasyonlarını azaltır (C_{maks} %33, EAA %12) ve terminal yarılanma ömrü, furosemid renal klerensinde değişiklik olmaksızın %32 azalır.

Metformin eliminasyonunu hızlandırdığı için fenprokumonun etkisi azalabilir.
Glibenklamid, nifedipin, ibuprofen veya propranolol ile yapılan etkileşim çalışmaları, bu maddelerin farmakokinetik parametreleri üzerinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etki ortaya koymamıştır.

Metformin klirensini azaltan ilaçlar (OCT2 ve MATE inhibitörleri):
Metforminin renal atılımıyla ilgili olağan renal tübüler taşıma sistemlerine müdahale eden tıbbi ürünlerin (örn., organik katyon taşıyıcı-2 [OCT2] / ranolazin, vandetanib, dolutegravir ve simetidin gibi çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyonu [MATE] inhibitörleri) ile birlikte kullanımı metforminin sistemik maruziyetini arttırır.

Simetidin, metformin C_{maks}'ı %60 ve EAA'ı %40 artırır. Metforminin eliminasyon yarı ömrü etkilenmez. Aktif renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen diğer ilaçlar (amilorid, digoksin, morfin, prokainamid, kinidin, kinin, ranitidin, triamteren, trimetoprim veya vankomisin) metformin ile potansiyel olarak etkileşime girebilir. Bu nedenle, bu tür ilaçları alan hastalar, metformin içeren ürünlerle (TAGLİN MET gibi) tedavi edildiğinde dikkatle izlenmelidir.
ADE inhibitörleri kan şekerini düşürebilir. ****

Kan şekeri, beta reseptör blokerleri tarafından azaltılabilir, ancak kardiyo-seçici (β1-seçici) beta blokerler kardiyo-seçici olmayanlara göre çok daha az ölçüde bu tür etkileşimler gösterir.

MAO inhibitörleri ve oral antidiyabetiklerin eşzamanlı kullanımı, glukoz toleransını iyileştirebilir ve hipoglisemik etkiyi artırabilir.

Alkol ile birlikte kullanım, metforminin kan şekerini düşürücü etkisini artırabilir ve hatta hipoglisemik komaya yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal/fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TAGLİN MET gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda TAGLİN MET kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur.

Hayvanlarda yapılan vildagliptin çalışmaları yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir. Hayvanlarda yapılan metformin çalışmalarında ise üreme toksisitesi saptanmamıştır. Hayvanlarda yapılan vildagliptin ve metformin çalışmalarında herhangi bir teratojenite

bulgusuna rastlanmamıştır, fakat maternotoksik dozlarda fetotoksik etkiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlar üzerindeki kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığından, TAGLİN MET gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar hem vildagliptinin hem de metforminin sütle atıldığını göstermektedir. Vildagliptinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemekle birlikte metformin düşük miktarlarda insan sütüne geçmektedir. Metformine bağlı olası yenidoğan hipoglisemisi riski ve vildagliptin ile insan veri eksikliği nedeniyle TAGLİN MET emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Sıçanlarda, insan dozunun 200 katına varan dozlar kullanılarak yapılan fertilite çalışmaları, fertilitenin veya embriyonun erken dönemdeki gelişmesinin vildagliptine bağlı olarak bozulduğunu gösteren hiçbir kanıt vermemiştir. Vildagliptin/metformin kombinasyonunun insan üreme yeteneği üzerine etkileri hakkında çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, istenmeyen etki olarak sersemlik hisseden hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerle ilgili veriler, vildagliptin ve metforminin serbest kombinasyon veya sabit kombinasyon olarak birlikte uygulanmasına ilişkindir.

Kontrol grubundaki sayıya benzer şekilde, vildagliptin ile nadir anjiyoödem vakaları bildirilmiştir. ADE inhibitörleri ile birlikte vildagliptin uygulandığında daha fazla sayıda vaka bildirilmiştir. Olayların çoğu hafif düzeydeydi ve devam eden vildagliptin tedavisi ile düzeldi.

Vildagliptin ile seyrek olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu (hepatit dahil) bildirilmiştir. Bu vakalarda hastalar genellikle asemptomatikti, klinik sekel yoktu ve tedavi kesildikten sonra karaciğer fonksiyonu normale döndü. 24 haftaya kadar süreli kontrollü monoterapi ve kombinasyon çalışmalarında, ALT veya AST yükselmelerinin insidansı, normalin üst sınırının 3 katına eşit veya daha fazlaydı (en az iki ardışık ölçüm veya tedavi sırasındaki son kontrolde). Bu transaminaz yükselmeleri genellikle asemptomatikti, ilerleyici değildi ve kolestaz veya sarılıkla ilişkili değildi.

Kontrollü çalışmalarda, metformin ile vildagliptin alan hastalarda ve plasebo ve metformin alan hastalarda hipoglisemi yaygın değildir. Vildagliptin grubunda ciddi hipoglisemi vakası görülmemiştir.

İshal ve mide bulantısı dahil olmak üzere istenmeyen gastrointestinal etkiler, metforminin başlangıç aşamasında çok yaygındı.

Genel olarak, vildagliptin ve metformin ile birlikte tedavi edilen hastaların %12,9'unda gastrointestinal semptomlar rapor edilmiştir; tek başına metformin alan hastalarda ise oran %18,1 idi.

Kontrollü monoterapi karşılaştırmalı çalışmalarda hipoglisemi yaygın değildir.

Hastaların monoterapi ve ek tedavi olarak vildagliptin aldığı çift kör çalışmalardan elde edilen advers reaksiyonlar aşağıda organ sınıfına ve mutlak sıklığa göre listelenmiştir:

Her sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre sıralanmakta olup en sık reaksiyonlar ilk olarak belirtilmektedir. Her sıklık gruplandırması içinde advers ilaç reaksiyonları, azalan ciddilik derecesine göre sunulmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonuna karşılık gelen sıklık kategorisi, aşağıdaki sisteme dayanmaktadır (CIOMS III): çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok seyrek: Üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, titreme
Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Periferik ödem

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Mide bulantısı.
Yaygın olmayan: İshal, kabızlık

Hepatobiliyer hastalıklar
Seyrek: Transaminaz yüksekliği.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Artralji

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipoglisemi, kilo artışı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Asteni

Vildagliptin monoterapisi ile gözlenen advers reaksiyonların hiçbiri, vildagliptin metformin ile birlikte uygulandığında klinik olarak anlamlı derecede daha sık gözlenmedi.

<u>Metformin</u>
Metforminin bilinen istenmeyen etkileri aşağıda özetlenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: B12 vitamini kan düzeyinde azalma.
Bilinmiyor: İzole lökopeni, trombopeni ve hemolitik anemi vakaları.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: İştah kaybı
Çok seyrek: Laktik asidoz (insidans 3 vaka/100.000 hasta-yılı, bkz. Bölüm 4.4).

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Tat alma bozukluğu (%3).
Yaygın olmayan: Yorgunluk

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın - çok yaygın: Mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı (%5-15).
Bu semptomlar genellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve genellikle kendiliğinden düzelir.

Hepatobiliyer hastalıklar
Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormal değerler, örn. artmış transaminazlar veya hepatit (metformin durdurulduktan sonra geri dönüşümlü)

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok seyrek: Eritem, kaşıntı, ürtiker gibi deri reaksiyonları

Vildagliptinin insülin ile kombinasyonu (metforminli/metforminsiz)

Yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda hipoglisemi sıklığı her iki tedavi grubunda benzerdi (vildagliptin alan hastaların %14,0'ı ve plasebo alan hastaların %16,4'ü). Vildagliptin alan n=2 hastada, plasebo alan n=6 hastada şiddetli hipoglisemi meydana geldi.

Genel olarak, ortalama ağırlık üzerindeki etki her iki tedavi grubunda da küçüktü (vildagliptin için + 0,6 kg ve plasebo için +/- 0 kg).

Bu çalışmalarda görülen vildagliptin yan etkileri şunlardır:

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Mide bulantısı, gastroözofajyal reflü hastalığı
Yaygın olmayan: İshal, gaz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Titreme

Araştırmalar:
Yaygın: Kan şekerinde düşüş
Bu yan etkiler nedeniyle çalışmadan ayrılmalar genel olarak nadirdi.

Bir sülfonilüre ile kombinasyon

Hipoglisemi her iki tedavi grubunda da yaygındı (vildagliptin + metformin + glimepirid için %5,1 ve plasebo + metformin + glimepirid için %1,9). Vildagliptin grubunda ciddi bir hipoglisemi olayı rapor edilmiştir. Çalışmanın sonunda, ortalama vücut ağırlığı üzerindeki etki küçüktü (vildagliptin grubunda +0,6 kg ve plasebo grubunda -0,1 kg).

Metformin ve bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde günde iki kez 50 mg vildagliptin alan hastalarda advers reaksiyonlar (n=157):

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, titreme

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Hiperhidroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Asteni.

Pazarlama sonrası gözlenen istenmeyen etkiler

Vildagliptin-Metformin kombinasyonu:
Sunulan veriler, vildagliptin ve metforminin serbest kombinasyon veya sabit kombinasyon olarak birlikte uygulanmasına ilişkindir.

Aşağıdaki advers reaksiyonları, spontan raporlama ve literatür yoluyla pazarlama sonrası deneyimlerden bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek mümkün değildir. Bu nedenle sıklık "Bilinmiyor" olarak kategorize edilmiştir.

-Vildagliptin-Metformin kombinasyonu durdurulduktan sonra düzelen hepatit (bkz. Bölüm 4.4).

-Ürtiker, büllöz döküntü, lokal deri pul pul dökülme ve büllöz pemfigoid dahil ciltte kabarma.

-Kütanöz vaskülit

-Pankreatit.

-Rabdomiyoliz (pazarlama sonrası gözlem. Sıklık bilinmiyor).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Vildagliptin/metformin kombinasyonu için doz aşımına ilişkin veri yoktur.

Vildagliptin:
Klinik çalışmalarda, ödem ve miyalji doz sınırlayıcıydı. 600 mg'da bir denek el ve ayaklarda ödem ve aspartat aminotransferaz (AST), C-reaktif protein ve miyoglobin artışlarının eşlik ettiği kreatin fosfokinazda (CPK) aşırı artışlar yaşadı. Bu doz grubundaki diğer üç denek, iki vakada parestezinin eşlik ettiği her iki ayakta da ödem yaşadı. Çalışma ilacının kesilmesinden sonra tüm semptomlar ve laboratuvar değerleri normale döndü.

Metformin:
Aşırı yüksek metformin dozları (85 g'a kadar) alındığında bile, hipoglisemi gözlenmedi, ancak bu koşullar altında laktik asidoz meydana geldi. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirir.

Tedavi:
Metformini uzaklaştırmanın en etkin yolu hemodiyalizdir. Fakat vildagliptin hemodiyaliz ile uzaklaştırılamamasına rağmen majör hidroliz metaboliti (LAY 151) uzaklaştırılabilir. Destekleyici tedavi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları
ATC kodu: A10BD08

Etki mekanizması: TAGLİN MET, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün artırılmasında yardımcı etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik ajanın kombinasyonudur: adacık uyarıcı sınıfın bir üyesi olan vildagliptin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Adacık uyarıcı sınıfın bir üyesi olan vildagliptin, dipeptidil-peptidaz-4 (DPP-4)'ün güçlü ve seçici bir inhibitörüdür. Metformin temelde endojen hepatik glukoz üretimini azaltarak etki eder.

Farmakodinamik etkiler:

Vildagliptin:
Vildagliptin temelde inkretin hormonları GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) ve GIP'in (glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid) yıkımından sorumlu enzim olan DPP-4'ü inhibe ederek etki eder.

Vildagliptin uygulaması, DPP-4 aktivitesinde hızlı ve tam bir inhibisyona neden olarak açlık ve tokluk endojen GLP-1 ve GIP inkretin hormonlarının düzeylerinde artışa yol açar.

Vildagliptin bu inkretin hormonlarının endojen düzeylerini artırarak beta hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır ve sonuçta glukoza bağımlı insülin salınımının yükselmesini sağlar. Tip 2 diyabetli hastalarda vildagliptin 50-100 mg/gün ile tedavi, HOMA-β (Homeostaz Model Değerlendirmesi-β), proinsülin/insülin oranı ve sık yapılan öğün tolerans testinden alınan beta hücresi duyarlılığı ölçümleri gibi beta hücre fonksiyonu belirteçlerinde anlamlı ölçüde iyileşme sağlamıştır. Diyabetik olmayan (normal glisemik) kişilerde, vildagliptin insülin salınımını uyarmaz veya glukoz düzeylerini düşürmez.

Vildagliptin aynı zamanda endojen GLP-1 düzeylerini yükselterek alfa hücrelerinin de glukoza karşı duyarlılığını artırır; bu da kan glukoz düzeyine daha uygun glukagon salımına neden olur.

Hiperglisemi sırasında inkretin hormonu düzeylerindeki artışa bağlı olarak insülin/glukagon oranındaki artışın fazla oluşu, açlık ve tokluk hepatik glukoz üretiminde azalmaya ve dolayısıyla gliseminin azalmasına yol açar.

Artan GLP-1 düzeylerinin mide boşalmasını geciktirdiği bilinmektedir; diğer yandan bu etki vildagliptin tedavisinde gözlenmemektedir.

Metformin:
Metformin, insülin varlığında antihiperglisemik etkileri olan, bazal ve tokluk plazma glukoz düzeylerini düşürenbir biguaniddir. İnsülin salınımını uyarmaz ve dolayısıyla hipoglisemiye veya kilo alımında artışa neden olmaz.

Metformin glukoz düşürücü etkilerini üç mekanizma aracılığıyla açığa çıkarır:

Karaciğerde:
Açlık durumunda, hepatik glukoz üretimi hiperglisemiden büyük ölçüde sorumludur. Metformin, glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek insülin direnci ile aktive olan hepatik glukoz üretimini azaltır, böylece glukagonun glisemik etkisini ortadan kaldırır. Bu mekanizma sayesinde metformin, açlık hiperglisemisini azaltır.

Kaslarda:
Postprandiyal hiperglisemiden birincil olarak periferik glukoz alımı ve depolama bozuklukları sorumludur. Metformin, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini uyararak insüline karşı hücresel duyarlılığı arttırır, böylece hücresel glukoz alımını teşvik eder. Metformin, tüm hücre zarı glikoz taşıma mekanizmalarının (GLUT) kapasitesini arttırır. Metforminin bu etkisi özellikle hiperglisemik durumlarda belirgindir. Anahtar enzim glikojen sentetazın uyarılmasıyla hücre içi glikojen sentezi arttırılır. Bu mekanizmalar aracılığıyla metformin, yemek sonrası hiperglisemiyi azaltır.

Bağırsakta:
Metformin, bağırsaktan glikoz emilimini geciktirerek yemek sonrası glikoz yükünü azaltır.

Lipid metabolizması ve fibrinoliz üzerindeki etkiler:
İnsanlarda, metforminin glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, lipid metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu, kontrollü, orta dönem veya uzun dönem klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritlerin serum düzeylerini düşürür.
Metformin ayrıca fibrinolitik özelliklere sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Vildagliptin-Metformin kombinasyonu

Vildagliptin-Metformin kombinasyonun klinik etkinliği hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bireysel bileşenlerin etkinliği ve güvenliği zaten kanıtlanmıştır. Her iki bileşenin birlikte uygulanması, etkinlikleri ve güvenlikleri açısından iki klinik çalışmada incelenmiştir. Bu iki çalışma, metformin ile tedavi edilen ve yetersiz kontrol edilen tip 2 diyabetli hastalarda vildagliptinin ek bir yararı olduğunu göstermiştir.

2.000 mg'ın üzerindeki dozlarda metformin monoterapisi ile glisemisi yeterince kontrol edilemeyen tip 2 diyabetli hastalarda yapılan 24 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, vildagliptin metformin ile kombine edildiğinde, metformin ve plasebo grubu (ortalama fark günde bir kez 50 mg vildagliptin grubunda -%0,7 ve günde iki kez 50 mg vildagliptin grubunda -%1,1 idi).

1000 mg metformin ile kombine vildagliptinin etkililiği, toplam 52 hafta boyunca başka bir çift kör ve plasebo kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir (12 haftalık çekirdek çalışma (n=132)

ve daha sonra 40 haftaya (n=71) uzatıldı). Çalışmanın ilk 12 haftasının sonunda metformine vildagliptin (günde bir kez 50 mg) eklenmesi (sırasıyla ortalama başlangıç HbA1c %7,7 ve %7,9) metformin ve plasebo grubuna (+%0,1) kıyasla ortalama HbA1c de başlangıca göre (%0,55) ek ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır. 52 hafta sonra, başlangıç HbA1c'den ortalama sapma, metformin monoterapi ile karşılaştırıldığında metformin ile kombine vildagliptin (50 mg) kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük ve daha belirgindi (gruplar arasındaki farkı -%1,1 idi).

24 haftalık bir çalışmada, metformin ile kan şekeri yeterince kontrol edilemeyen hastalarda günde 2 kez 50 mg vildagliptin, günde bir kez 30 mg 1x/gün pioglitazon ile karşılaştırılmıştır. %8,4 HbA1c'lik başlangıçtan itibaren, metformine ek olarak ortalama azalma vildagliptin ile %0,9 ve pioglitazon ile %1,0 olmuştur. Başlangıç HbA1c >%9,0 düşüş ile her iki tedavi grubunda da daha büyüktü, yani %1,5. Metformine ek olarak pioglitazon kullanan hastalarda kilo alımı 1,9 kg, ve metformine ek olarak vildagliptin kullananlarda artış 0,3 kg idi. İki yıla kadar süren uzun süreli bir çalışmada, metformin ile tedavi edilen hastalarda günde 2 kez 50 mg vildagliptin günde 1 kez 6 mg a kadar olan glimeprid ile karşılaştırılmıştır. 2 yıl sonra HbA1c ortalama olarak vildagliptin/metformin kombinasyonu ile %0,06 ve glimeprid /metformin kombinasyonu ile %0,14 azalmıştır. Vücut ağırlığındaki değişiklik vildagliptin için -0,2 kg ve glimepirid için +1,2 kg idi. Hipoglisemi ataklarının insidansı, vildagliptin grubunda (%2,3) glimepirid grubuna (%18,2) idi, vildagliptin grubu glimeprid grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü.

52 haftalık bir çalışmada, metformin ile kan şekeri yeterince kontrol edilemeyen hastalarda metformine ek olarak günde 2 kez 50 mg vildagliptin, metformine ek olarak 320 mg/gün'e kadar dozda gliklazid ile karşılaştırılmıştır. Bir yıl sonra, HbA1c, vildagliptin/metformin kombinasyonu ile ortalama %0,81 (başlangıç HbA1c %8,4) ve gliklazid/metformin ile %0,85 (başlangıç HbA1c %8,5) azalmıştır; istatistiksel olarak eşit olmadığı gösterilmiştir. Metformine ek gliklazid kullanan hastalarda kilo 1,4 kg, metformine ek vildagliptin kullananlarda ise 0,1 kg kilo artışı görülmüştür. Her iki gruptaki beş hastada (%1,0) en az bir hipoglisemi atağı vardı.

24 haftalık bir çalışma, daha önce ilaç kullanmamış hastalarda başlangıç tedavisi olarak vildagliptin ve metforminin sabit doz kombinasyonunun (günde iki kez 50 mg/500 mg veya günde iki kez 50 mg/1000 mg dozuna kademeli olarak titre edilerek) etkililiği değerlendirmiştir. %8,6 olan ortalama başlangıç HbA1c değeri günde iki kez 50 mg/1000 mg vildagliptin/metformin ile -%1,82, günde iki kez 50 mg/500 mg vildagliptin/metformin ile -%1,61, günde iki kez 1000 mg metformin ile -%1,36 ve günde iki kez 50 mg vildagliptin ile -%1,09 azalmıştır. HbA1c'deki düşüş, ortalama başlangıç değeri ≥%10 olan hastalarda daha fazlaydı.

Stabil dozda baz insülin veya metforminli veya metforminsiz önceden karıştırılmış insülin (ortalama günlük doz 41 U) ile kombinasyon halinde vildagliptinin (günde iki kez 50 mg) etkililiği ve güvenliliği, 449 hastayı kapsayan 24 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Vildagliptin, insülin ile kombinasyon halinde plaseboya kıyasla HbA1c'yi önemli ölçüde azaltmıştır: Genel popülasyonda, plaseboya göre ayarlanmış azalma, %8,8'lik bir ortalama başlangıç HbA1c ile -%0,72 idi. Ek metformin içeren veya içermeyen insülinli alt gruplarda, plaseboya göre ayarlanmış ortalama HbA1c düşüşü sırasıyla -0,63 ve -0,84% idi. Hipoglisemi, vildagliptin ve plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %8,4 ve %7,2'sinde meydana gelmiştir. Hastaların ortalama ağırlığı genel olarak çok az değişiklik gösterdi (vildagliptin için +0,2 kg ve plasebo için -0,7 kg).
318 hastayı kapsayan 24 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, vildagliptinin (günde iki kez 50 mg) metformin (günde ≥1500 mg) ve glimepirid (günde ≥4 mg) ile birlikte etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Metformin ve glimepirid ile kombinasyon halinde vildagliptin, plaseboya kıyasla HbA1c'yi önemli ölçüde azaltmıştır:

%8,8'lik bir ortalama başlangıç HbA1c'sinden plaseboya göre ayarlanmış ortalama azalma -%0,76 idi.

Vildagliptin
Daha önce tedavi görmemiş tip 2 diyabetli hastalarda 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü iki çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, günde bir kez 50 mg vildagliptin için HbA1c'de başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı ortalama değişiklikleri (sırasıyla -%0,8 ve -%0,5) ve plasebo ortaya çıkardı.

Ayrıca, daha önce tedavi görmemiş hastalarda vildagliptin monoterapisini metformin, rosiglitazon veya pioglitazon ile karşılaştıran birkaç çalışma bulunmaktadır. Hastalar ortalama iki yıldır diyabet hastasıydı. Bu çalışmalarda, vildagliptin, başlangıca göre HbA1c'de klinik olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Rosiglitazon için eşit olmadığı istatistiksel olarak kanıtlandı, ancak metformin ve pioglitazon için kanıtlanmadı.

İki yıllık uzun süreli bir çalışmada, 50 mg günde 2 kez vildagliptin, 320 mg/gün'e kadar olan gliklazid ile karşılaştırılmıştır. İki yıl sonra HbA1c, vildagliptin ile ortalama %0,5 ve gliklazid ile %0,6 oranında düşmüştü. Vildagliptin ile gliklazide (1,6 kg ve %1,7) kıyasla daha az vücut ağırlığı artışı (0,75 kg) ve daha az hipoglisemik atak (%0,7) göstermiştir.

Tip 2 diyabetli ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA I-III) olan hastalarda, günde 2 kez 50 mg vildagliptinin (N=128) plaseboya (N=126) kıyasla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) üzerindeki etkisini belirlemek için 52 haftalık, çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışma yürütülmüştür. Vildagliptin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bir değişiklik veya önceden var olan konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ile ilişkili değildi. Çalışma sırasında kardiyovasküler vakaların genel insidansı, vildagliptin kolu ile plasebo kolu arasında dengelenmiştir. NYHA III alt grubunda, kardiyovasküler advers olayların insidansı, plaseboya kıyasla vildagliptin ile daha yüksekti (%31,9'a karşı %21,3). Farklılıklar esas olarak daha yüksek AF oranı ve akut koroner sendromdan kaynaklanıyordu. Bu farklılıklar değerlendirilirken kardiyovasküler risk faktörlerinde plasebo lehine bir dengesizlik olduğu ve kardiyovasküler vaka sayısının az olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, bu verilerden yeterli kesinlik ile NYHA-III hastalarında daha yüksek bir risk sonucuna varılamaz. Etkililik açısından hiçbir fark yoktu.

Kardiyovasküler risk
37 faz III ve faz IV klinik araştırmayı (tedavi süresi 2 hafta ila ≥2 yıl) kapsayan bir meta-analiz, vildagliptin (monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak; N=9599) ve karşılaştırıcılar (etkin maddeler veya plasebo; N=7102) arasında kardiyovasküler risk açısından klinik olarak anlamlı bir fark göstermemiştir: majör advers kardiyovasküler vakanın (MACE: kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme) bileşik son noktasına yönelik karşılaştırıcılara karşı vildagliptinin risk oranı için nokta tahmini 0,82 [%95 Güven Aralığı 0,61-1,1] idi.
Ayrı ayrı MACE bileşenlerinin risk oranı için nokta tahmininin sonuçları bununla tutarlıydı.
Metformin ile kombinasyon çalışmaları yukarıda açıklanmıştır.

Metformin
Prospektif ve randomize çalışma (UKPDS / UK Prospektif Diyabet Çalışması), tip 2 diyabetli hastalarda yoğun kan şekeri kontrolünün uzun vadeli faydasını göstermiştir. Tek başına diyette başarısız olan, metformin ile tedavi edilen aşırı kilolu hastalardaki sonuçların analizi şunları gösterdi:

- Metformin grubunda tek başına diyete karşı (43,3 vaka/1.000 hasta-yılı) p=0,0023 diyabetle ilişkili komplikasyonlarda anlamlı bir mutlak risk azalması (29,8 vaka/1.000

hasta-yılı) ve buna kıyasla kombine sülfonilüre (SU) ve insülin monoterapi gruplarında (40,1 vaka/1.000 hasta-yılı) p=0,0034

- Diyabete bağlı ölüm oranının mutlak riskinde önemli bir azalma: metformin ile 7,5 vaka/1.000 hasta-yılı, sadece diyet ile 12,7 vaka/1.000 hasta-yılı (p=0,017)
- Tüm nedenlere bağlı ölümlerin mutlak riskinde önemli bir azalma: metformin ile 13,5 vaka/1.000 hasta-yılı, buna karşılık tek başına diyet 20,6 vaka/1000 hasta-yılı (p=0,011), ve buna kıyasla kombine SU ve insülin monoterapi grupları 18,9 vaka/1.000 hasta yılı (p=0,021)
- Mutlak miyokard enfarktüsü riskinde önemli bir azalma: metformin için 11 vaka/1000 hasta-yılı, buna karşılık tek başına diyet 18 vaka/1.000 hasta yılı (p=0,01)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

TAGLİN MET, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün artırılmasında yardımcı etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik ajanın kombinasyonudur: adacık uyarıcı bir sınıf olan DPP-4 (dipeptidil-peptidaz-4) inhibitör sınıfının bir üyesi olan vildagliptin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Emilim:
Vildagliptin-metformin kombinasyonu ile üç doz (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ve 50 mg/1000 mg) ile yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarında, ilgili dozlarda vildagliptin ve metforminin serbest kombinasyonuna karşı hem vildagliptin hem de metforminin biyoyararlanımının eşit olduğu gösterilmiştir.
Yiyecekler, vildagliptin emiliminin kapsamını veya oranını etkilemez. Metformin C_{maks} ve EAA, gıda ile birlikte uygulandığında sırasıyla %26 ve %7 oranında azalmış ve metformin absorpsiyonunu geciktirmiştir (T_{maks}, 2,0 ila 4,0 saat). C_{maks} ve EAA'daki bu değişiklikler tutarlıdır, ancak metformin tek başına tok karnına uygulandığında gözlenenden daha düşüktür. TAGLİN MET'in her iki bileşeni olan vildagliptin ve metforminin farmakokinetiği üzerindeki diyet etkileri, vildagliptin ve metforminin tok karnına ayrı ayrı uygulandığı zamankine benzerdi.

Vildagliptin
Vildagliptin, %85'lik bir oral biyoyararlanım ile hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Emilim, gıda alımından önemli ölçüde etkilenmez. Gıda alımı toplam maruziyeti (EAA) etkilemez.

Metformin
Oral uygulamadan sonra T_{maks} 2,5 saattir, emilim 6 saat sonra tamamlanır. Emilimin esas olarak üst gastrointestinal sistemde meydana geldi düşünülmektedir. 500 mg veya 850 mg'lık bir dozda mutlak biyoyararlanım sağlıklı insanlarda yaklaşık %50-60'tır. 500-2500 mg'lık tek bir oral dozdan sonra, muhtemelen doyurulabilir bir mekanizma nedeniyle, C_{maks}'ta orantılı artış gözlenmiştir. Normal metformin dozları kullanıldığında, kararlı durum plazma seviyelerine 24-48 saat içinde ulaşılır. Bunlar genellikle 1 mcg/ml'den azdır. Kontrollü klinik çalışmalar, maksimum dozlar kullanıldığında bile C_{maks}'ın 4 mcg/ml'yi geçmediğini göstermiştir.

Yiyecekler metforminin emilimini azaltır ve geciktirir. 850 mg'lık bir doz yemekle birlikte alındığında, %40 daha düşük C_{maks}, %25 daha düşük EAA ve 35 dakikalık uzamış T_{maks}

gözlenmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi hala bilinmemektedir.

Dağılım:
Vildagliptin
Vildagliptin, plazma proteinlerine zayıf şekilde bağlanır (%9,3) ve plazma ile kırmızı kan hücreleri arasında eşit olarak dağılır. Vildagliptinin intravenöz uygulamadan sonra kararlı durumda ortalama dağılım hacmi (Vss) 71 L'dir.

Metformin
Metforminin plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin kısmen eritrositlere difüze olur. Maksimum kan konsantrasyonu, maksimum plazma konsantrasyonundan daha düşüktür ve yaklaşık olarak aynı zamanda ulaşılır. Eritrositler muhtemelen ikincil bir dağılım bölmesini temsil eder.
Ortalama dağılım hacmi 63-276 L'dir.
Metforminin plasentayı geçip geçmediği ve anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda küçük miktarlar anne sütüne geçer.

Biyotransformasyon:
Vildagliptin
Vildagliptin, kısmen DPP-4 tarafından büyük ölçüde (dozun %69'u) metabolize edilir. Hidroliz ile oluşan ana metabolit olan LAY151 (dozun %57'si) inaktiftir. Ayrıca bir amid hidroliz ürünü de vardır (dozun %4'ü). Vildagliptin, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilmez.

Metformin
Metformin insanlarda metabolize edilmez.

Eliminasyon:
Vildagliptin
Dozun %85'i idrarla, %15'i feçesle atılır. Değişmemiş vildagliptin, dozun %23'ünü oluşturur. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saattir.

Metformin
Metformin idrarla değişmeden atılır. Renal klerensi >400 ml/dk'dır ve kreatinin klerensinden yaklaşık 3,5 kat daha yüksektir. Bu nedenle ağırlıklı olarak aktif tübüler sekresyon ile elimine edilir. Oral uygulamadan sonra plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6,5 saattir. Tam kanda ölçülen yarı ömür yaklaşık 17,6 saattir.
Normal böbrek fonksiyonu ile, metformin organizmada normal dozda (1.500-2.000 mg) birikmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Cinsiyet

Vildagliptin
Erkekler ve kadınlar arasında vildagliptinin farmakokinetiğinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Vildagliptin
Tek bir 100 mg dozdan sonra vildagliptine (100 mg) maruz kalma, hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliğinde artmamıştır, ancak şiddetli karaciğer yetmezliğinde %22 (GA üst limiti

%68) artmıştır.

Böbrek yetmezliği:
Vildagliptin
Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, bir farmakokinetik çalışmada, hafif (kreatinin klerensi [CrCl] 50 ila <80 mL/dak) olan hastalarda vildagliptinin EAA değeri artmıştır, orta (CrCl 30 ila <50 mL/dk) ve şiddetli (CrCl <30 mL/dk) böbrek yetmezliği sırasıyla ortalama 1.4-, 1.7- ve 2 kat artmıştır. Hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda LAY151 metabolitinin EAA'sı 1,6, 3,2 ve 7,3 kat ve BQS867 metabolitinin EAA'sı sırasıyla 1,4, 2,7 ve 7,3 kat artmıştır. Son dönem böbrek hastalığı (SDBY) olan hastalardan elde edilen sınırlı veriler, vildagliptin maruziyetinin şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara benzer olduğunu göstermektedir. SDBY hastalarında LAY151'in EAA'sı, normal böbrek fonksiyonu olan hastalardan 6,8 kat daha yüksekti.
Vildagliptin, hemodiyaliz yoluyla sınırlı bir ölçüde uzaklaştırılmıştır (dozlamadan 4 saat sonra başlayan 3 ila 4 saatlik hemodiyaliz ile %3).

Metformin
Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal klerensi kreatinin klerensi ile orantılı olarak azalır veya eliminasyon yarı ömrü uzar ve birikim riski vardır.

Yaşlı hastalar:
Vildagliptin
70 yaşın üzerindeki hastalarda plazma konsantrasyonları artar. Bununla birlikte, vildagliptin maruziyetindeki değişiklik klinik olarak anlamlı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
TAGLİN MET'in birleşik aktif bileşenleri ile 13 haftaya kadar hayvan çalışmaları yapılmıştır. Kombinasyonla ilişkili yeni toksisite bulunamamıştır. Aşağıdaki veriler, vildagliptin veya metformin ile ayrı ayrı yürütülen çalışmaların sonuçlarıdır.

Vildagliptin
Sıçanlarda yapılan bir dağılım çalışmasında, böbrek ve karaciğer dokularındaki konsantrasyonlar, plazmadakinden 10-30 kat daha yüksekti.
50 mg vildagliptin (*in vitro* bulgular için 80-260 kat ve *in vivo* bulgular için 43 kat) ile insanlarda C_{maks} bazlı maruziyet seviyelerinden önemli ölçüde daha yüksek olan köpeklerde *in vitro* konsantrasyonlarda ve *in vivo* plazma konsantrasyonlarında, kardiyak sodyum kanalları üzerinde inhibitör bir etki, Purkinje liflerinin depolarizasyon hızının azalması, izole tavşan kalplerinde iletimin yavaşlaması ve köpeklerin EKG'sinde QRS genişlemesi gözlenmiştir.

Metformin
Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, kanserojen potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik olmayan çalışmalardan elde edilen veriler, insan kullanımı için herhangi bir özel risk göstermemiştir.

Uzun süreli toksisite (veya tekrarlanan doz toksisitesi):
Vildagliptin
Sıçanlarda 900 mg/kg'a kadar (50 mg'da insan EAA maruziyetinin yaklaşık 370 katı) oral dozlarda 2 yıllık bir karsinojenisite çalışması yapılmıştır. Vildagliptine bağlı tümör insidansında artış gözlenmemiştir. Farelerde 1000 mg/kg'a kadar (50 mg dozda insan EAA maruziyetinin 420 katına kadar) oral dozlarda iki yıllık bir karsinojenisite çalışması yapılmıştır. Dişi farelerde meme tümörlerinin insidansı, insan dozu olan 50 mg vildagliptinden yaklaşık 260

kat daha yüksek bir dozda artmıştır; yaklaşık 100 kat insan maruziyetinde, meme tümörleri daha yaygın değildi. 50 mg vildagliptin insan dozunun ≥74 katı EAA maruziyet seviyelerine maruz kalan erkek farelerde ve insan dozunun yaklaşık 260 katına maruz kalan dişi farelerde hemanjiyosarkom insidansı artmıştır. Erkeklerde yaklaşık 27 kat vildagliptin maruziyetinde ve dişilerde yaklaşık 100 kat insan maruziyetinde hemanjiyosarkom insidansında anlamlı bir artış gözlenmemiştir.

Vildagliptinin, bakteriyel ters mutasyon Ames testi ve bir insan lenfosit kromozom aberasyon testi dahil olmak üzere bir dizi mutajenite analizinde mutajenik olmadığı saptandı. Sıçanlarda ve farelerde yapılan bir oral kemik iliği mikronükleus testi, 2000 mg/kg'a veya insan dozunun yaklaşık 2000 katına kadar klastojenik veya anöjenik potansiyel göstermemiştir. Aynı dozda bir *in vivo* fare karaciğer kuyruklu yıldız testi de negatifti.
Sinomolgus maymunlarında yapılan 13 haftalık bir toksisite çalışmasında, ≥5 mg/kg/gün dozlarda deri lezyonları kaydedilmiştir. Bu lezyonlar ekstremitelerle (eller, ayaklar, kulaklar ve kuyruk) sınırlıydı.
5 mg/kg/gün'de (50 mg dozda insan maruziyetinin biraz üzerinde bir EAA maruziyeti), sadece kabarcıklar gözlendi. Bunlar, devam eden tedaviye rağmen geri dönüşlüydü ve histopatolojik anormallikler ile ilişkili değildi.

20 mg/kg/gün üzerindeki dozlarda (50 mg'lık bir dozda insan EAA maruziyetinin yaklaşık 5 katına eşdeğer) histopatolojik değişikliklerle bağlantılı deride soyulma ve soyulmanın yanı sıra kabuklanma ve kuyruk yaraları gözlenmiştir.
≥80 mg/kg/gün'de kuyruk nekrotik lezyonları gözlendi.
Nekroz ortaya çıkmadan önce tedavi durdurulduğunda cilt lezyonları geri dönüşümlüydü (en az 80 mg/kg'a kadar).
Vildagliptin ile tedavi edilen insanlarda veya başka türlerde deri lezyonları gözlenmemiştir.

Mutajenik etki:
Metformin
Tüm test sonuçları (Ames testi, gen mutasyon testi, kromozom sapma testi, mikronükleus testi) metforminin mutajenik veya klastojenik etkileri olmadığını göstermiştir.

Kanserojen etki:
Metformin
Metformin, kemirgenlerde 900 mg/kg/gün (sıçan) veya 1500 mg/kg/gün (fare) dozlarına kadar kanserojen değildir.

Üreme toksisitesi:
Metformin
Metforminin doğurganlık üzerinde etkisi yoktur, teratojenik etkisi yoktur ve yenidoğanın gelişimini etkilemez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz Ph 102
Povidon K90
Magnezyum stearat
Opadry Complete Film Coating 03B220055 Yellow Powder (Hipromelloz, Titanyum dioksit,

Talk, Makrogol/PEG, Sarı demir oksit)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum Formatura / Alüminyum Folyo
Ambalaj büyüklüğü: 60, 120 ve 180 Tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Faks: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2026/382

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.09.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ