

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PERNUVI 50 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny (*Vildagliptinum*).

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 49 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała, okrągła, płaska tabletka ze skośną krawędzią, o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym napisem „A013” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wildagliptyna jest wskazana do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii (dostępne dane o różnych terapiach skojarzonych, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dobową wildagliptyny stosowanej w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) wynosi 100 mg, podawanych jako jedna dawka 50 mg rano i jedna dawka 50 mg wieczorem.

Zalecana dawka wildagliptyny stosowanej w ramach terapii dwulekowej w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem wynosi 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę.

Jeśli wildagliptyna stosowana jest w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, można rozważyć podawanie mniejszej dawki sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg.

W razie pominięcia dawki leku PERNUVI należy przyjąć ją możliwie szybko po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wildagliptyny w trzylekowej terapii doustnej z metforminą i tiazolidynodionem.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz także punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zalecana dawka leku PERNUVI wynosi 50 mg raz na dobę (patrz także punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego PERNUVI nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT) przed rozpoczęciem leczenia była ponad 3 razy większa od górnej granicy normy (GGN), (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego PERNUVI u dzieci i młodzieży (<18 lat). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży (<18 lat). Brak dostępnych danych (patrz również punkt 5.1).

Sposób podawania

Doustnie

Produkt leczniczy PERNUVI można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłku (patrz także punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy PERNUVI nie zastępuje insuliny u pacjentów wymagających jej stosowania. Produktu leczniczego PERNUVI nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie kliniczne u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jest ograniczona. Dlatego produkt leczniczy PERNUVI należy stosować u tych pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz także punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego PERNUVI nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $>3 \times \text{GGN}$ (patrz także punkty 4.2 i 5.2).

Kontrola aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym PERNUVI w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy kontrolować w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku leczenia produktem leczniczym [1], a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe, w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym PERNUVI.

Pacjenci, u których wystąpi żółtaczka lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego PERNUVI.

Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym PERNUVI i uzyskaniu prawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym PERNUVI.

Niewydolność serca

W badaniu klinicznym z zastosowaniem wildagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca stopnia I-III wg NYHA (ang. New York Heart Association) wykazano, że leczenie wildagliptyną nie powodowało zmian czynności lewej komory ani nasilenia istniejącej wcześniej zastoinowej niewydolności serca, w porównaniu z placebo. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną jest nadal ograniczone, a wyniki są niejednoznaczne (patrz punkt 5.1).

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania wildagliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA, i dlatego stosowanie wildagliptyny u tych pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych na małpach zgłaszano zmiany chorobowe skóry kończyn, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń (patrz punkt 5.3). Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszczących zmian skórnych. Dlatego też, w ramach rutynowej opieki pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie wildagliptyny jest związane z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki.

W razie podejrzenia wystąpienia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie wildagliptyny; w razie potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki, nie należy wznowiać stosowania wildagliptyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Hipoglikemia

Znanym działaniem sulfonilomoczników jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Dlatego w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że produkt uznaje się za "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prawdopodobieństwo interakcji wildagliptyny z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymów cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450, prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.

Stosowanie w skojarzeniu z pioglitazonem, metforminą i gliburydem

Wyniki badań przeprowadzonych z zastosowaniem tych doustnych leków przeciwcukrzycowych nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Digoksyna (substrat P-glikoproteiny) i warfaryna (substrat CYP2C9)

Badania kliniczne prowadzone u zdrowych osób nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych. Nie zostało to jednak ustalone w populacji docelowej.

Stosowanie w skojarzeniu z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną

Badania interakcji lekowych wildagliptyny z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną przeprowadzono u zdrowych osób. W badaniach tych nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.

Skojarzone stosowanie z inhibitorami ACE

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipoglikemizujące działanie wildagliptyny może być osłabione pod wpływem niektórych substancji czynnych, w tym tiazydów, kortykosteroidów, leków stosowanych w leczeniu tarczycy i sympatykomimetyków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania wildagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi, produktu leczniczego PERNUVI nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka kobiecego, ale badania na zwierzętach wykazały jej przenikanie do mleka samic w okresie laktacji. Produktu PERNUVI nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem wildagliptyny na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy jako działanie niepożądane, powinni unikać prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od łącznie 3784 pacjentów przyjmujących wildagliptynę w dawce dobowej 50 mg (raz na dobę) lub 100 mg (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów, 2264 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 1520 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w skojarzeniu z innym produktem leczniczym. Wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) podawano 2682 pacjentom, a 1102 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę.

Działania niepożądane występujące w tych badaniach były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia i wielkością dawki dobowej.

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. W kontrolowanych, trwających do 24 tygodni badaniach, w których lek stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, częstość zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT przekraczająca trzy lub więcej razy górną granicę normy (stwierdzona w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów lub ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła odpowiednio 0,2%, 0,3% i 0,2% dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wszystkich leków porównywanych. Te zwiększenia aktywności aminotransferaz były zazwyczaj bezobjawowe, z natury nie postępujące i nie związane z cholestazą ani żółtaczką.

Podczas stosowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, występujące z częstością porównywalną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych przypadków zgłaszano, gdy wildagliptyna stosowana była w skojarzeniu z inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitorem ACE). Większość zdarzeń miała łagodny przebieg i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej, w odniesieniu do każdego wskazania, wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w podwójnie zaślepionych badaniach w monoterapii i w leczeniu skojarzonym - według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W skojarzeniu z metforminą

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą w badaniach z podwójnie ślepą próbą (n=208)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drżenie
Często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Zmęczenie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych w których podawano 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, nie zgłoszono żadnego przypadku odstawienia leku z powodu działań niepożądanych ani w grupie otrzymującej 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, ani w grupie otrzymującej placebo oraz metforminę.

W badaniach klinicznych, hipoglikemia występowała często u pacjentów otrzymujących 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą (1%) oraz niezbyt często u pacjentów otrzymujących placebo i metforminę (0,4%). W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłoszono ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniach klinicznych, masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, gdy wildagliptynę podawano w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z metforminą (odpowiednio +0,2 kg i -1,0 kg dla wildagliptyny i placebo).

Badania kliniczne trwające maksymalnie ponad 2 lata nie ujawniły żadnych dodatkowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania ani nieprzewidzianego ryzyka, kiedy wildagliptyna była stosowana w skojarzeniu z metforminą.

W skojarzeniu z sulfonilomocznikiem

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących 50 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem w badaniach z podwójnie ślełą próbą (N=170)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardła
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drżenie
Często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Często	Astenia
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Zaparcia

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których wildagliptynę w dawce 50 mg podawano w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, całkowita częstość przerwania leczenia spowodowana występowaniem działań niepożądanych wynosiła 0,6% gdy podawano 50 mg wildagliptyny i sulfonilomocznik, w porównaniu do 0% dla grupy otrzymującej placebo i sulfonilomocznik.

W badaniach klinicznych, hipoglikemia występowała z częstością 1,2%, gdy wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę dodano do glimepirydu, w porównaniu z 0,6%, gdy podawano placebo i glimepiryd. W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłaszano ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniach klinicznych, masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, gdy wildagliptynę w dawce 50 mg na dobę dodano do glimepirydu (odpowiednio -0,1 kg i -0,4 kg dla wildagliptyny i placebo).

W skojarzeniu z tiazolidynodionem

Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z tiazolidynodionem w badaniach z podwójnie ślełą próbą (N=158)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Ból głowy
Niezbyt często	Astenia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Obrzęk obwodowy

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę podawano w skojarzeniu z tiazolidynodionem, nie zgłoszono żadnego przypadku odstawienia produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych ani w grupie leczonej wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę i tiazolidynodionem, ani w grupie otrzymującej placebo i tiazolidynodion.

W badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących wildagliptynę i pioglitazon hipoglikemia występowała niezbyt często (0,6%), natomiast często występowała u pacjentów otrzymujących placebo i pioglitazon (1,9%). W grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę nie zgłaszano ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniu, w którym dodatkowo podawano pioglitazon, bezwzględne zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących placebo i wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę wynosiło odpowiednio 1,4 oraz 2,7 kg.

Częstość występowania obrzęków obwodowych, gdy wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę dołączono do podstawowego leczenia pioglitazonem (stosowanego w maksymalnej dawce 45 mg raz na dobę), wynosiła 7% w porównaniu do 2,5% w leczeniu podstawowym samym pioglitazonem.

Monoterapia

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących 100 mg wildagliptyny w monoterapii w badaniach z podwójnie ślepą próbą (N=1,855)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardła
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Obrzęk obwodowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Zaparcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Bóle stawów

Opis wybranych działań niepożądanych

Ponadto, w kontrolowanych badaniach z wildagliptyną w monoterapii, całkowita częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych nie była większa u pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (0,3%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) lub leki porównawcze (0,5%).

W kontrolowanych badaniach porównawczych, w których stosowano produkt leczniczy w monoterapii, hipoglikemia występowała niezbyt często; zgłaszano ją u 0,4% (7 spośród 1 855) pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę w porównaniu do 0,2% (2 spośród 1082) pacjentów w grupach leczonych czynnym lekiem porównawczym lub otrzymujących placebo, przy czym nie zgłoszono żadnego poważnego ani ciężkiego działania niepożądanego.

W badaniach klinicznych, masa ciała nie uległa zmianie w odniesieniu do wartości wyjściowej, gdy wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę podawano w monoterapii (odpowiednio -0,3 kg i -1,3 kg dla wildagliptyny i placebo).

Badania kliniczne trwające maksymalnie ponad 2 lata nie ujawniły żadnych dodatkowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania ani nieprzewidzianego ryzyka, kiedy wildagliptyna była stosowana w monoterapii.

W skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (N=157)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy, drżenie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierne pocenie się
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Astenia

Opis wybranych działań niepożądanych

Nie odnotowano żadnych przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej wildagliptynę i metforminę, oraz glimepiryd w porównaniu z 0,6% przypadków w grupie otrzymującej placebo i metforminę, oraz glimepiryd.

W obu grupach leczenia hipoglikemia występowała często (5,1% w grupie otrzymującej wildagliptynę i metforminę, oraz glimepiryd, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo i metformina, oraz glimepiryd). Jedno ciężkie zdarzenie hipoglikemii odnotowano w grupie otrzymującej wildagliptynę.

Pod koniec badania wpływ leczenia na średnią masę ciała pacjentów był obojętny (+0,6 kg w grupie otrzymującej wildagliptynę oraz -0,1 kg w grupie otrzymującej placebo).

W skojarzeniu z insuliną

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w badaniach z podwójnie ślepą próbą (N=371)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, dreszcze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, choroba refluksowa przełyku
Niezbyt często	Biegunka, wzdęcia

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z insuliną, z jednoczesnym podawaniem metforminy lub bez jej podawania, całkowita częstość przerwania terapii z powodu działań niepożądanych wyniosła 0,3% w grupie otrzymującej wildagliptynę, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku.

Częstość występowania hipoglikemii była podobna w obu grupach leczenia (14% w grupie wildagliptyny w porównaniu do 16,4% w grupie placebo). W grupie otrzymującej wildagliptynę dwóch pacjentów zgłosiło wystąpienie ciężkich zdarzeń hipoglikemii, a w grupie otrzymującej placebo 6 pacjentów zgłosiło wystąpienie takich zdarzeń.

Pod koniec badania wpływ leczenia na średnią masę ciała był obojętny (zmiana względem stanu wyjściowego o +0,6 kg w grupie otrzymującej wildagliptynę oraz brak zmian masy ciała w grupie placebo).

Tabela 7 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia żołądka i jelit	
Nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zapalenie wątroby (ustępujące po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego)
	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (ustępujące po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Pokrzywka
	Złuszczające i pęcherzowe zmiany skórne, w tym pemfigoid pęcherzowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Objawy

Informacje o prawdopodobnych objawach przedawkowania pochodzą z badania tolerancji wildagliptyny podawanej w coraz większych dawkach osobom zdrowym przez 10 dni. W przypadku stosowania dawki 400 mg odnotowano trzy przypadki bólu mięśni oraz pojedyncze przypadki łagodnych i przemijających parestezji, gorączki, obrzęku oraz przemijającego zwiększenia aktywności lipazy. W przypadku stosowania dawki 600 mg, u jednej osoby wystąpił obrzęk stóp i dłoni oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz mioglobiny. U trzech innych osób wystąpił obrzęk stóp, w tym w dwóch przypadkach parestezje. Wszystkie objawy i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych ustąpiły po odstawieniu badanego produktu leczniczego bez konieczności leczenia

Postępowanie

W przypadku przedawkowania, zaleca się leczenie podtrzymujące. Wildagliptyny nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Jednak, główny metabolit będący produktem hydrolizy (LAY 151) może być usuwany z organizmu podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4), kod ATC: A10BH02

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym selektywnym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4).

Mechanizm działania

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo jak i po posiłku.

Działanie farmakodynamiczne

Zwiększając endogenne stężenie tych inkretyn wildagliptyna poprawia wrażliwość komórek beta na glukozę, co skutkuje lepszym wydzielaniem insuliny zależnym od glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczenie wildagliptyną w dawce od 50 do 100 mg na dobę znacząco poprawiało markery czynności komórek beta, w tym HOMA- β (ang. Homeostasis Model Assessment- β), stosunek proinsuliny do insuliny oraz wskaźniki reaktywności komórek beta na test tolerancji często podawanego posiłku. U osób bez cukrzycy (z prawidłową glikemią) wildagliptyna nie stymuluje wydzielania insuliny i nie zmniejsza stężenia glukozy.

Zwiększając endogenne stężenie GLP-1 wildagliptyna poprawia również wrażliwość komórek alfa na glukozę, co skutkuje wydzielaniem glukagonu w stężeniu bardziej dostosowanym do stężenia glukozy.

Zwiększenie współczynnika insulina/glukagon podczas hiperglikemii, w wyniku zwiększonego stężenia inkretyn, skutkuje zmniejszonym wątrobowym wydzielaniem glukozy na czczo i po posiłku, a w konsekwencji – zmniejszeniem glikemii.

Podczas leczenia wildagliptyną nie zaobserwowano znanego wpływu zwiększonego stężenia GLP-1 na opóźnienie opróżniania żołądkowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwających maksymalnie ponad 2 lata badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo lub substancją czynną, uczestniczyło ponad 15000 pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach tych wildagliptynę w dawce dobowej 50 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę podawano ponad 9000 pacjentom. Ponad 5000 mężczyzn i ponad 4000 kobiet otrzymało wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę lub 100 mg na dobę. Ponad 1 900 pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę lub 100 mg na dobę było w wieku ≥ 65 lat. W badaniach tych pacjentom z cukrzycą typu 2 wcześniej nie leczonym, wildagliptynę podawano w monoterapii, a pacjentom, u których glikemia nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą innych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych podawano ją w skojarzeniu z innymi lekami.

Wildagliptyna, gdy była stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem lub tiazolidynodionem, na ogół poprawiała kontrolę glikemii. Wykazano to na podstawie klinicznie istotnej redukcji HbA_{1c} w punkcie końcowym względem wartości wyjściowych (patrz Tabela 8).

W badaniach klinicznych działanie wildagliptyny, polegające na zmniejszeniu HbA_{1c} było silniejsze u pacjentów z większą wyjściową wartością HbA_{1c}.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu trwającym 52 tygodnie, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) zmniejszała wyjściowe wartości HbA_{1c} o -1%, a metformina o -1,6% (dawka stopniowo zwiększana do 2 g/dobę). Statystyczne założenia non-inferiority nie zostały osiągnięte. Pacjenci leczeni wildagliptyną zgłaszali znacząco rzadziej niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe w porównaniu z pacjentami leczonymi metforminą.

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym kontrolowanym badaniu wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z rozyglitazonem (8 mg raz na dobę). Średnia redukcja HbA_{1c} wynosiła -1,20% w przypadku stosowania wildagliptyny i -1,48% w przypadku stosowania rozyglitazonu u pacjentów ze średnimi wyjściowymi wartościami HbA_{1c} wynoszącymi 8,7%. U pacjentów otrzymujących rozyglitazon masa ciała zwiększyła się średnio o +1,6 kg, natomiast u pacjentów otrzymujących wildagliptynę masa ciała nie zwiększyła się (-0,3 kg). Częstość występowania obrzęków obwodowych była mniejsza w grupie otrzymującej wildagliptynę niż w grupie otrzymującej rozyglitazon (odpowiednio 2,1% w porównaniu do 4,1%).

W badaniu klinicznym, trwającym 2 lata, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z gliklazydem (w dawce do 320 mg/dobę). Po dwóch latach, średnia redukcja HbA_{1c} od wartości wyjściowej HbA_{1c} wynoszącej 8,6% wynosiła -0,5% dla wildagliptyny i -0,6% dla gliklazydu. Statystyczne założenia non-inferiority nie zostały osiągnięte. Stosowanie wildagliptyny kojarzono z mniejszą ilością zdarzeń hipoglikemii (0,7%) niż podczas stosowania gliklazydu (1,7%).

W 24-tygodniowym badaniu wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z pioglitazonem (30 mg raz na dobę) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (średnia dawka dobową wynosiła 2020 mg). Średnia redukcja HbA_{1c} od wartości wyjściowej wynoszącej 8,4% wynosiła -0,9% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i -1,0% w przypadku stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą. Średnie zwiększenie masy ciała wynoszące +1,9 kg obserwowano u pacjentów otrzymujących pioglitazon w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do +0,3 kg u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

W badaniu klinicznym, trwającym 2 lata, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z glimepirydem (w dawce do 6 mg/dobę – średnia dawka w czasie 2 lat wynosiła 4,6 mg) u pacjentów leczonych metforminą (średnia dawka dobową wynosiła 1894 mg). Po 1 roku średnie redukcje HbA_{1c} od wartości wyjściowej HbA_{1c} wynoszącej 7,3% wynosiły -0,4% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i -0,5% w przypadku stosowania glimepirydu w skojarzeniu z metforminą. Zmiana masy ciała w przypadku stosowania wildagliptyny wynosiła -0,2 kg w porównaniu z +1,6 kg w przypadku stosowania glimepirydu. Częstość występowania hipoglikemii była znacznie mniejsza w grupie wildagliptyny (1,7%) niż w grupie glimepirydu (16,2%). W punkcie końcowym badania (2 lata) wartość HbA_{1c} była podobna do wartości wyjściowych w obu leczonych grupach, a zmiany masy ciała i różnice w częstości występowania hipoglikemii utrzymywały się.

W badaniu klinicznym, trwającym 52 tygodnie, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z gliklazydem (średnia dawka dobową wynosiła 229,5 mg) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (wyjściowa dawka metforminy wynosiła 1928 mg/dobę). Po 1 roku zmniejszenie wartości HbA_{1c} wyniosło średnio 0,81% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,4%) oraz 0,85% w przypadku stosowania gliklazydu w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,5%). Nie wykazano statystycznie przewagi jednego leczenia nad drugim (95% CI -0,11 – 0,20). Zmiana masy ciała w przypadku stosowania wildagliptyny wynosiła +0,1 kg w porównaniu ze zwiększeniem masy ciała wynoszącym +1,4 kg w przypadku stosowania gliklazydu.

W badaniu klinicznym, trwającym 24 tygodnie, oceniano skuteczność leczenia produktem złożonym zawierającym wildagliptynę i metforminę (dawka była zwiększana stopniowo do 50 mg/500 mg dwa razy na dobę lub 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę) w terapii początkowej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu. W stosunku do wartości wyjściowej HbA_{1c} 8,6%, wildagliptyna w

skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę zmniejszyła wartość HbA_{1c} o 1,82%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg/500 mg dwa razy na dobę o -1,61%, metformina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę o -1,36%, natomiast wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy na dobę o -1,09%. U pacjentów z wartością wyjściową HbA_{1c} ≥10,0% obserwowano większą redukcję HbA_{1c}.

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo oceniano wyniki leczenia wildagliptyną w dawce 50 mg raz na dobę w porównaniu z placebo u 515 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z umiarkowanymi (n=294) lub ciężkimi (n=221) zaburzeniami czynności nerek. Odpowiednio 68,8% i 80,5% pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia, otrzymywało insulinę (średnia dawka dobową wynosiła odpowiednio 56 oraz 51,6 jednostek). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wildagliptyna istotnie zmniejszała wartość HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica wynosiła -0,53%) od średnich wartości wyjściowych wynoszących 7,9%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wildagliptyna istotnie zmniejszała HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica wynosiła -0,56%) od średnich wartości wyjściowych wynoszących 7,7%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą (w dawce ≥1500 mg na dobę) i glimepirydem (w dawce ≥4 mg na dobę) oceniano u 318 pacjentów podczas 24-tygodniowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania kontrolowanego placebo. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem spowodowała znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo. Po dokonaniu korekty względem placebo wartość HbA_{1c} zmniejszyła się średnio o -0,76% w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,8%.

Przeprowadzono 24-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo z udziałem 449 pacjentów w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu ze stałą dawką insuliny podstawowej lub gotowej mieszanki insulinowej (średnia dawka dobową 41 jednostek), z jednoczesnym stosowaniem metforminy (n=276) lub bez jej stosowania (n=173). Wildagliptyna w skojarzeniu z insuliną powodowała istotne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo. W całej populacji pacjentów średnie zmniejszenie względem średniej wyjściowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,8%, skorygowane względem placebo wyniosło -0,72%. W podgrupach pacjentów leczonych insuliną z jednoczesnym stosowaniem metforminy lub bez jej stosowania, średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} skorygowane względem placebo wyniosło odpowiednio -0,63% i -0,84%. Częstość występowania hipoglikemii w całej populacji pacjentów wyniosła 8,4% i 7,2% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę nie doszło do zwiększenia masy ciała (+0,2 kg), natomiast u pacjentów przyjmujących placebo masa ciała zmniejszyła się (-0,7 kg).

W innym 24-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów z bardziej zaawansowaną cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny (krótko i dłużej działającej, średnia dawka insuliny 80 j.m./dobę), średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} po dodaniu wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) do leczenia insuliną, było statystycznie istotnie większe niż po zastosowaniu placebo z insuliną (0,5% w por. z 0,2%). Częstość występowania hipoglikemii była mniejsza w grupie wildagliptyny niż w grupie placebo (22,9% w por. z 29,6%).

W 52-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zastoinową niewydolnością serca (stopnia I-III wg NYHA) oceniano wpływ wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg dwa razy na dobę (n=128) w porównaniu z placebo (n=126) na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, *ang. Left-ventricular ejection fraction*). Podawanie wildagliptyny nie było związane ze zmianami czynności lewej komory lub pogorszeniem wcześniej występującej zastoinowej niewydolności serca. Ogółem występowanie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych było zrównoważone pomiędzy grupami. U pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną wystąpiło więcej zdarzeń dotyczących serca, w porównaniu z placebo. Istniały jednak dysproporcje w wyjściowych czynnikach

ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych na korzyść placebo, a liczba zdarzeń była mała, co uniemożliwia sformułowanie wiążących wniosków. Wildagliptyna powodowała znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica wynosiła 0,6%) w odniesieniu do średniej wartości wyjściowej wynoszącej 7,8% w 16 tygodniu. W podgrupie z niewydolnością serca stopnia III zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo było mniejsze (różnica wynosiła 0,3%), jednak wniosek ten jest ograniczony ze względu na małą liczbę pacjentów (n=44). Częstość występowania hipoglikemii w całej populacji wynosiła 4,7% i 5,6% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo

Przeprowadzono pięcioletnie wieloośrodkowe, randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby (VERIFY) z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu oceny skuteczności wczesnego leczenia skojarzonego wildagliptyną z metforminą (N=998) w porównaniu ze standardowym leczeniem początkowym metforminą w monoterapii, po którym następowało leczenie skojarzone z wildagliptyną (grupa leczenia sekwencyjnego) (N=1,003) u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Schemat leczenia skojarzonego wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy na dobę z metforminą spowodował statystycznie i klinicznie istotne względne zmniejszenie ryzyka dla parametru „czas do potwierdzonego niepowodzenia leczenia początkowego” (wartość HbA_{1c} ≥7%) w porównaniu z monoterapią metforminą u wcześniej nieleczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 w 5-letnim okresie trwania badania (HR [95% CI]: 0.51 [0.45; 0.58]; p<0.001). Częstość występowania niepowodzenia terapii początkowej (wartość HbA_{1c} ≥7%) wyniosła 429 (43.6%) pacjentów w grupie leczenia skojarzonego i 614 (62.1%) pacjentów w grupie leczenia sekwencyjnego.

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Metaanaliza niezależnie i prospektywnie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych w 37 badaniach klinicznych fazy III i IV z zastosowaniem monoterapii i leczenia skojarzonego, trwających do ponad 2 lat (średnia ekspozycja na wildagliptynę 50 tygodni, a na lek porównawczy 49 tygodni) wykazała, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zwiększonym w stosunku do leków porównawczych ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Złożony punkt końcowy, na który składają się ocenione poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), w tym ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu albo zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, był podobny dla wildagliptyny w porównaniu z czynnym lekiem porównawczym oraz placebo (współczynnik ryzyka Mantela-Haenszela [M-H RR] wyniósł 0,82 [95% przedział ufności, 0,61-1,11]). Poważne powikłania sercowo-naczyniowe (MACE) wystąpiły u 83 spośród 9599 (0,86%) pacjentów w grupie wildagliptyny i u 85 spośród 7102 (1,2%) pacjentów w grupie porównawczej. Ocena poszczególnych składowych MACE nie wykazała zwiększonego ryzyka (podobna wartość M-H RR). Potwierdzone przypadki niewydolności serca (definiowane jako niewydolność wymagająca hospitalizacji lub pojawienie się niewydolności serca) odnotowano u 41 (0,43%) pacjentów otrzymujących wildagliptynę i u 32 (0,45%) pacjentów otrzymujących lek porównawczy przy współczynniku M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Tabela 8 Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności wildagliptyny w badaniach kontrolowanych placebo w monoterapii i w leczeniu skojarzonym (populacja ITT w celu oceny pierwszorzędowej skuteczności)

Badania kontrolowane placebo z monoterapią	Średnia wyjściowa wartość HbA_{1c} (%)	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) względem wartości wyjściowych w tygodniu 24	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) tygodniu 24 (95% CI) skorygowana o placebo
Badanie 2301: Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Badanie 2384: Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)

* p< 0,05 dla porównania z placebo			
Badania w leczeniu skojarzonym			
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę dwa razy na dobę + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Wildagliptyna 50 mg na dobę + glimepiryd (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina + glimepiryd (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 dla porównania z placebo + lek porównawczy			

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z wildagliptyną we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu występują po 1,7 h. Spożycie pokarmu nieznacznie opóźnia czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu do 2,5 h, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (19%). Ze względu na to, że nasilenie tych zmian nie ma znaczenia klinicznego, wildagliptynę można podawać jednocześnie z pokarmem lub bez pokarmu. Całkowita biodostępność wynosi 85%.

Dystrybucja

Wildagliptyna w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (9,3%) i zostaje ona równomiernie rozmieszczona w osoczu i krwinkach czerwonych. Średnia objętość dystrybucji wildagliptyny w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym (V_{ss}) wynosi 71 litrów, co sugeruje dystrybucję poza naczynia.

Metabolizm

U ludzi główną drogą eliminacji wildagliptyny jest metabolizm (69% dawki). Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i stanowi produkt hydrolizy grupy cyjanowej. Metabolit ten stanowi 57% dawki, a kolejnym metabolitem jest glukuronid (BQS867) oraz produkty hydrolizy amidu (4% dawki). Dane *in vitro* dotyczące mikrosomów w nerce człowieka sugerują, iż nerka może być jednym z głównych narządów, przyczyniających się do hydrolizy wildagliptyny do jej głównego nieczynnego metabolitu - LAY151. Jak wykazało badanie *in vivo* na szczurach z niedoborem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP- 4), enzym ten częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach. Dlatego nie należy oczekiwać, by klirens metaboliczny wildagliptyny zależał od jednocześnie przyjmowanych leków będących inhibitorami lub induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego istnieje małe prawdopodobieństwo, by wildagliptyna miała wpływ na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych leków metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 lub CYP 3A4/5.

Eliminacja

około 85% dawki było wydalane z moczem, a 15% - z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalane przez nerki. Po dożylnym podaniu wildagliptyny osobom zdrowym, całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 4l i 13 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 3 godziny.

Liniiowość lub nieliniowość

Wartości C_{max} dla wildagliptyny oraz pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększały się w sposób w przybliżeniu proporcjonalny do dawki w zakresie dawek terapeutycznych.

Charakterystyka szczególnych grup pacjentów

Płeć

Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce wildagliptyny pomiędzy zdrowymi kobietami a mężczyznami w szerokim zakresie wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę nie zależy od płci.

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 70 lat), całkowita ekspozycja na wildagliptynę (w dawce 100 mg raz na dobę) była zwiększona o 32%, przy 18% zwiększeniu maksymalnego stężenia w osoczu w porównaniu ze zdrowymi młodymi osobami (w wieku 18-40 lat). Zmian tych nie uznaje się za istotne klinicznie. Wiek nie wpływa na hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę wildagliptyny badano u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ocenianymi w skali Childa-Pugha (mieszczącymi się w zakresie od 6 dla zaburzeń łagodnych do 12 dla zaburzeń ciężkich) i porównywano go z farmakokinetyką u osób zdrowych. Wpływ wildagliptyny na organizm po przyjęciu pojedynczej dawki przez pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zmniejszał się (odpowiednio o 20% i 8%), natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wpływ wildagliptyny na organizm zwiększał się o 22%. Maksymalna zmiana (zwiększenie lub zmniejszenie) wpływu wildagliptyny na organizm wynosi $\sim 30\%$, co uważa się za klinicznie nieistotne. Nie obserwowano korelacji pomiędzy nasileniem choroby wątroby a zmianami dotyczącymi całkowitego wpływu wildagliptyny na organizm.

Zaburzenia czynności nerek

W otwartym badaniu z wielokrotnym dawkowaniem oceniano farmakokinetykę mniejszej dawki terapeutycznej wildagliptyny (50 mg raz na dobę) u pacjentów z różnym stopniem przewlekłego zaburzenia czynności nerek, określonego na podstawie klirensu kreatyniny (łagodne: 50 ml/min do < 80 ml/min, umiarkowane: 30 ml/min do < 50 ml/min oraz ciężkie: < 30 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami stanowiącymi kontrolę.

Wartość AUC wildagliptyny zwiększyła się średnio odpowiednio 1,4-, 1,7- oraz 2-krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wartość AUC metabolitów LAY151 i BQS867 zwiększyła się średnio odpowiednio 1,5-, 3- oraz 7-krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z ograniczonych danych dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wynika, że ekspozycja na wildagliptynę jest porównywalna z ekspozycją u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stężenia metabolitów LAY151 były ok. 2-3-krotnie większe niż u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Wildagliptyna była usuwana z organizmu w niewielkim stopniu podczas hemodializy (w 3% po 3-4-godzinnej hemodializie rozpoczętej 4 godziny po podaniu).

Grupy etniczne

Ograniczone dane wskazują, iż rasa nie ma znacznego wpływu na farmakokinetykę wildagliptyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U psów obserwowano opóźnienia wewnątrzsercowego przewodzenia impulsów, a dawka po podaniu której nie występowało takie działanie wynosiła 15 mg/kg mc. (7-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi na podstawie wartości C_{max}).

U szczurów i myszy obserwowano gromadzenie się piankowatych makrofagów pęcherzykowych w płucach. Dawka niewywołująca niekorzystnego działania u szczurów wynosiła 25 mg/kg mc. (5-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi, na podstawie AUC), a u myszy 750 mg/kg mc. (142-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi).

U psów obserwowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza miękkie stolce, śluzowate stolce, biegunkę, a po podaniu większych dawek obecność krwi w kale. Nie ustalono wielkości dawki niewywołującej tych działań.

Wildagliptyna nie wykazywała działania mutagennego w konwencjonalnych badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

Badania wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka szczurów nie dostarczyły dowodów potwierdzających zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka spowodowane wildagliptyną. Toksyczne działanie na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików. U szczurów stwierdzono większą częstość występowania falistych żeber w związku ze zmniejszeniem parametrów masy ciała matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 75 mg/kg mc. (10-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi). U królików, zmniejszenie masy ciała płodu i zmiany kośćca wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka nie powodująca tego niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi). Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu produktu leczniczego w dawce ≥ 150 mg/kg.

Przeprowadzono dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach, którym podawano dawki doustne do 900 mg/kg mc. (około 200 razy większe od ekspozycji u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Nie zaobserwowano zwiększenia częstości guzów w związku ze stosowaniem wildagliptyny. W innym dwuletnim badaniu rakotwórczość oceniano u myszy, którym podawano doustne dawki do 1000 mg/kg mc. Obserwowano zwiększoną częstość gruczolakoraka sutków i naczyniakomięsaka krwionośnego, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła, odpowiednio, 500 mg/kg mc. (59-krotnie przekraczająca ekspozycję u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16-krotnie przekraczająca ekspozycję u ludzi). Na podstawie braku działania genotoksycznego wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku oraz dużej ekspozycji ogólnoustrojowej, przy której obserwowano guzy, nie uważa się, aby zwiększona częstość tych guzów u myszy stanowiła istotne ryzyko dla ludzi.

W trwającym 13 tygodni badaniu toksykologicznym na małpach cynomolgus odnotowano zmiany skórne po zastosowaniu dawek ≥ 5 mg/kg mc./dobę. Zmiany te były zlokalizowane na kończynach (rękach, stopach, uszach i ogonie). Po podaniu dawki 5 mg/kg mc./dobę (ekspozycja w przybliżeniu równa AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) obserwowano jedynie powstawanie pęcherzy. Znikały one mimo kontynuacji leczenia i nie wiązały się ze zmianami histopatologicznymi. Po zastosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg mc./dobę (w przybliżeniu 3 razy większych od AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) odnotowano łuszczenie się skóry płatami lub drobnymi fragmentami, strupy i rany na ogonie z odpowiadającymi im zmianami w badaniu histopatologicznym. Podanie dawek ≥ 80 mg/kg mc./dobę powodowało zmiany martwicze ogona. Zmiany skórne były nieodwracalne u małp otrzymujących dawki 160 mg/kg mc./dobę podczas 4-tygodniowego okresu zdrowienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Blister jednodawkowy z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Blistry: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 i 180 tabletek
Perforowane blistry jednodawkowe: 10 x 1, 30 x 1, 56 x 1 i 60 x 1 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25819

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.04.2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03.03.2022