

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galvus 50 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg wildagliptyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 47,82 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągła (średnica 8 mm), płaska tabletki o ściętych brzegach w kolorze od białego do jasno-żółtawego. Na jednej stronie wytłoczono napis „NVR”, a na przeciwnej stronie – „FB”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wildagliptyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:

w monoterapii:

- u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.

w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
- sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
- tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion.

w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Wildagliptyna jest również wskazana do stosowania w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem.

Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika.

Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg.

W razie pominięcia dawki leku Galvus, należy ją przyjąć tak szybko jak tylko pacjent sobie o niej przypomni. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wildagliptyny w trzylekowej terapii doustnej – w skojarzeniu z metforminą i tiazolidynodionem.

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz także punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease – ESRD), zalecana dawka produktu leczniczego Galvus to 50 mg raz na dobę (patrz także punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Galvus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy górną granicę normy (ULN – ang. upper limit of normal) (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Galvus nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Galvus u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Dane nie są dostępne (patrz również punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Galvus 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 Galvus nie jest środkiem zastępującym insulinę u pacjentów wymagających podawania insuliny. Produktu leczniczego Galvus nie należy podawać pacjentom z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie ze stosowaniem u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawanych hemodializie jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Galvus u tych pacjentów (patrz również punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Galvus u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN (patrz również punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie 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 Galvus w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Galvus w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, 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 Galvus.

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

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

Produktu leczniczego Galvus nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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 wiązało się ze zmianą czynności lewej komory lub nasileniem wcześniej występującej 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 z zastosowaniem 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 wznawiać 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. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie podawanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu 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 tymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Digoksyna (substrat Pgp), warfaryna (substrat CYP2C9)

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

Stosowanie w skojarzeniu z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem lub symwastatyną

Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, które podawano zdrowym ochotnikom. W badaniach tych nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory ACE może zwiększyć się 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 gruczołu tarczowego 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 Galvus nie wolno stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie wildagliptyny do mleka. Produktu leczniczego Galvus nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Galvus 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 nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od całkowitej liczby 3 784 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, 2 264 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 1 520 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w skojarzeniu z innym produktem leczniczym. Wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) leczono 2 682 pacjentów, a 1 102 pacjentów leczono wildagliptyną 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 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 - z częstością porównywalną do grupy kontrolnej. Częściej zgłaszano je, gdy wildagliptyna stosowana była w skojarzeniu z inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitorem ACE). Większość zdarzeń miała łagodny charakter i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej, w odniesieniu do każdego wskazania, wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących Galvus - 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), 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 produktu leczniczego Galvus na dobę w skojarzeniu z metforminą w badaniach z podwójnie ślełą 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 odnotowane u pacjentów otrzymujących 50 mg produktu leczniczego Galvus w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem w badaniach z podwójnie ślełą próbą (n=170)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drżenie
Często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Często	Oslabienie
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 odnotowane u pacjentów otrzymujących 100 mg produktu leczniczego Galvus 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 produkt leczniczy Galvus 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 odnotowane u pacjentów otrzymujących Galvus w dawce 100 mg na dobę w monoterapii w badaniach z podwójnie ślełą próbą (n=1 855)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
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	Ból 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 1 082) 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.

Leczenie skojarzone z metforminą i sulfonilomocznikiem

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Galvus w dawce 50 mg 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 plus metforminę, plus glimepiryd w porównaniu z 0,6% przypadków w grupie otrzymującej placebo plus metforminę, plus glimepiryd.

W obu grupach leczenia hipoglikemia występowała często (5,1% w grupie otrzymującej wildagliptynę plus metforminę, plus glimepiryd, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo plus metformina, plus 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).

Leczenie skojarzone z insuliną

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Galvus w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (n=371)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Bóle 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).

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Objawy

Informacje o prawdopodobnych objawach przedawkowania pochodzą z badania tolerancji produktu leczniczego Galvus podawanego 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 IV (DPP-4), kod ATC: A10BH02

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysypek Langerhansa, jest silnym selektywnym inhibitorem 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 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 15 000 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 9 000 pacjentom. Ponad 5 000 mężczyzn i ponad 4 000 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 nieleczonym, 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). Nie wykazano statystycznie istotnej przewagi jednego leczenia nad drugim. 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 pacjenci otrzymujący wildagliptynę nie przybrali na wadze (-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 gliklazylu.

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, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 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 zmniejszyła 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 zmniejszyła 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 bazalnej 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 porównaniu do 0,2%). Częstość występowania hipoglikemii była mniejsza w grupie wildagliptyny niż w grupie placebo (22,9% w porównaniu do 29,6%).

W 52-tygodniowym, wielośrodkowym, 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.

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

W przeprowadzonej meta-analizie niezależnie i prospektywnie oceniającej występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w 37 badaniach klinicznych fazy III i IV z monoterapią i leczeniem skojarzonym, trwających do ponad 2 lat (średni czas ekspozycji wyniósł 50 tygodni dla wildagliptyny i 49 tygodni dla produktów porównawczych) wykazano, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu do leków porównawczych. Punkt końcowy złożony z ocenionych ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) obejmujących ostry zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych był podobny dla wildagliptyny w porównaniu z czynnym lekiem porównawczym oraz placebo [współczynnik ryzyka Mantel-Haenszela (M-H RR) wyniósł 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE wystąpiło u 83 z 9 599 (0,86%) pacjentów leczonych wildagliptyną oraz u 85 z 7 102 (1,20%) pacjentów otrzymujących lek porównawczy. Ocena każdego z poszczególnych elementów MACE nie wykazała zwiększonego ryzyka (podobny M-H RR). Zdarzenia potwierdzonej niewydolności serca (HF) definiowane jako HF wymagająca hospitalizacji lub nowy przypadek HF były zgłaszane u 41 (0,43%) pacjentów leczonych wildagliptyną i u 32 (0,45%) pacjentów otrzymujących produkt porównawczy, a M-H RR wyniósł 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

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

Badania z monoterapią kontrolowane placebo	Średnia wyjściowa wartość HbA_{1c} (%)	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) względem wartości wyjściowych w tygodniu 24	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) w 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 w porównaniu z placebo			
Badania w leczeniu skojarzonym			
Wildagliptyna 50 mg 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 w porównaniu z placebo + lek porównawczy			

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego wildagliptynę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

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 opóźnia czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu nieznacznie- do 2,5 h, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (19%). Jednak nasilenie tych zmian nie ma znaczenia klinicznego, więc produkt Galvus 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 znaczna część dawki wildagliptyny, 69%, jest metabolizowana. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i jest on produktem 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. Na podstawie badania *in vivo* na szczurach z niedoborem DPP-4 stwierdzono, że peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-4) 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

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej ^{14}C , 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.

Liniowość lub nieliniowość

Wartości C_{\max} 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 70 lat) całkowite pole pod krzywą (AUC) dla wildagliptyny (w dawce 100 mg/dobę) było większe o 32%, przy 18% zwiększeniu maksymalnego stężenia w osoczu, niż u zdrowych młodych osób (w wieku 18-40 lat). Uważa się jednak, że zmiany te nie są klinicznie istotne. Hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę nie zależy od wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę wildagliptyny badano u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ocenianymi w skali Child-Pugh (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 do

< 80 ml/min, umiarkowane: 30 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 leku wynosiła 15 mg/kg mc. (7 razy więcej od całkowitego wpływu produktu leczniczego na organizm u ludzi, na podstawie C_{max}).

U szczurów i myszy obserwowano gromadzenie się piankowatych makrofagów pęcherzykowych w płucach. U szczurów dawka niewywołująca tego niekorzystnego działania produktu leczniczego wynosiła 25 mg/kg mc. (5 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi, na podstawie AUC), a u myszy – 750 mg/kg mc. (142 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm 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 niepowodującej 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 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm 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 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm 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 mc.

Przeprowadzono dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach, którym podawano dawki do 900 mg/kg mc. (około 200 razy większe od całkowitego wpływu produktu leczniczego na organizm u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania 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 występowania gruczolakoraka sutków i naczyniakomięsaka krwionośnego, a

dawka niepowodująca tego niekorzystnego działania wynosiła odpowiednio 500 mg/kg mc. (59 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi). Uważa się, że zwiększona częstość występowania tych guzów u myszy nie stanowi istotnego ryzyka dla ludzi. Stwierdzono to na podstawie braku działań genotoksycznych wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku i dużej ekspozycji na produkt leczniczy, przy której obserwowano guzy.

W 13-tygodniowym badaniu toksykologicznym na małpach cynomolgus, odnotowano zmiany skórne po zastosowaniu dawek ≥ 5 mg/kg mc./dobę. Zmiany te były zlokalizowane na kończynach (dłoniach, stopach, uszach i ogonie). Stosując dawkę 5 mg/kg mc./dobę (ekspozycja na produkt leczniczy w przybliżeniu równa AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) obserwowano jedynie pęcherzyki na skórze. Znikały one pomimo kontynuowania leczenia i nie powodowały nieprawidłowości histopatologicznych. Łuszczenie się skóry płatami lub drobnymi fragmentami, strupy i rany na ogonie z odpowiadającymi im zmianami w badaniu histopatologicznym odnotowano po stosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg mc./dobę (w przybliżeniu 3 razy większych od AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg). Zmiany martwicze ogona stwierdzano po zastosowaniu dawki ≥ 80 mg/kg mc./dobę. Zmiany skórne były nieodwracalne w 4-tygodniowym okresie zdrowienia u małp leczonych dawkami 160 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z aluminium/aluminium (PA/Al/PVC//Al).
Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 lub 336 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 336 (3 opakowania po 112) tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/414/001-010
EU/1/07/414/018

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>