

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saxotin, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 47,82 mg laktozy (bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała do jasnożółtej, okrągła (o średnicy 8 mm), płaska tabletka ze skośną krawędzią, z wytłoczonym napisem „NVR” po jednej stronie i „FB” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wildagliptyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych:

w monoterapii

- u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej i 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 mimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana mimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii i u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- tiazolidynodionem u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną glikemią, u których można stosować tiazolidynodion.

w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- sulfonilomocznikiem i metforminą, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne wraz z dwulekową terapią 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

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 Saxotin, 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 grup 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 (ang. end-stage renal disease, ESRD) zalecana dawka produktu leczniczego Saxotin to 50 mg raz na dobę (patrz także punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Saxotin 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).

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas stosowania wildagliptyny rzadko zgłaszano zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby). Były one zazwyczaj bezobjawowe, nie miały następstw klinicznych, a wyniki badań czynności wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Saxotin należy wykonać badania czynności wątroby w celu ustalenia wartości początkowych u danego pacjenta. Czynność wątroby należy kontrolować co trzy miesiące w pierwszym roku leczenia, a następnie okresowo. U pacjentów, u których nastąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy wykonać powtórne badanie czynności wątroby w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku, a kolejne badania należy wykonywać często aż do ustąpienia zmian. W razie utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT (co najmniej $3 \times \text{GGN}$), zaleca się odstawienie produktu Saxotin.

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

Po przerwaniu leczenia produktem Saxotin i normalizacji wyników badań czynności wątroby nie należy wznawiać stosowania tego produktu leczniczego.

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 w porównaniu z placebo, leczenie wildagliptyną nie powodowało zmian czynności lewej komory ani nasilenia istniejącej wcześniej zastoinowej niewydolności serca. Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną, wyniki nie są rozstrzygające (patrz punkt 5.1).

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

Zaburzenia skóry

Podczas nieklinicznych badań toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzenia, na kończynach małych otrzymujących wildagliptynę (patrz punkt 5.3). Wprawdzie w badaniach klinicznych nie zaobserwowano zwiększonej częstości zmian chorobowych skóry, ale doświadczenie dotyczące stosowania wildagliptyny u pacjentów z cukrzycowymi powikłaniami skórnymi jest ograniczone. Ponadto istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o przypadkach pęcherzowych i złuszczeniowych zmian skórnych. Dlatego zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń, w ramach rutynowej opieki nad pacjentami z cukrzycą.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie wildagliptyny wiązało się z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach tego zapalenia.

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

Hipoglikemia

Wiadomo, że pochodne sulfonilomocznika powodują hipoglikemię. Ryzyko hipoglikemii występuje u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem. Dlatego w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika.

Saxotin zawiera laktozę i sól

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy 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 P450 (CYP) i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450, jest mało prawdopodobne, aby oddziaływała z substancjami czynnymi, które są substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów.

Skojarzone stosowanie z pioglitazonem, metforminą i gliburydem

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

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

Badania kliniczne 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 obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Skojarzone stosowanie z inhibitorami ACE

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

Tak jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych, hipoglikemizujące działanie wildagliptyny może być osłabione przez niektóre substancje czynne, w tym tiazidy, kortykosteroidy, leki stosowane w leczeniu tarczycy i sympatykomimetyki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania wildagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ wildagliptyny w dużych dawkach na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, produktu Saxotin 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 Saxotin nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Saxotin na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy jako działania 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 ramach kontrolowanych badań klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów 2264 osób otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 1520 osób 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) otrzymywało 2682 pacjentów, a wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę 1102 pacjentów.

Działania niepożądane odnotowane w tych badaniach były w większości lekkie i przemijające, i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono zależności między działaniami niepożądanymi a wiekiem pacjentów, ich pochodzeniem etnicznym, czasem trwania leczenia lub dawką dobową.

Podczas stosowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby). Były one zazwyczaj bezobjawowe, nie miały następstw klinicznych, a wyniki badań czynności wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. W kontrolowanych, trwających do 24 tygodni badaniach, w których wildagliptynę stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, częstość zwiększenia aktywności ALAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN (stwierdzona w co najmniej 2 kolejnych oznaczeniach lub podczas ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła 0,2%, 0,3% i 0,2% odpowiednio dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wszystkich porównywanych leków. Te zwiększenia aktywności aminotransferaz były zazwyczaj bezobjawowe, z natury niepostępujące i niezwiązane z cholestazą lub żółtaczką.

Podczas stosowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, występujące z częstością podobną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych przypadków zgłaszano, gdy wildagliptynę podawano w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Większość zdarzeń miała lekki przebieg i ustępowała w trakcie leczenia wildagliptyną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami w trakcie badań z podwójnie ślełą próbą. Działania te wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględną częstością. Częstości określono następująco: 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 ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (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.

Tabela 1 Działania niepożądane notowane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z metforminą w ramach badań 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 z zastosowaniem 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ani w grupie otrzymującej 100 mg wildagliptyny na dobę z metforminą, ani w grupie otrzymującej placebo i metforminę.

W badaniach klinicznych hipoglikemia występowała często u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce dobowej 100 mg 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 podawanie wildagliptyny w dawce dobowej 100 mg razem z metforminą nie powodowało zmiany masy ciała pacjenta w stosunku do wartości wyjściowej (odpowiednio +0,2 kg i -1,0 kg dla wildagliptyny i placebo).

Badania kliniczne trwające maksymalnie ponad 2 lata nie wykazały żadnych dodatkowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania ani nieprzewidzianego ryzyka, gdy wildagliptynę dodano do leczenia metforminą.

Tabela 2 Działania niepożądane notowane u pacjentów, którzy otrzymywali wildagliptynę w dawce 50 mg w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem w ramach badań z podwójnie ślełą próbą (N=170)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
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	Zaparcie

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których wildagliptynę podawano w dawce 50 mg w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, całkowita częstość przypadków przerwania leczenia z powodu

działań niepożądanych w grupie leczonej wildagliptyną w dawce 50 mg z sulfonilomocznikiem wyniosła 0,6%, a w grupie otrzymującej placebo z sulfonilomocznikiem 0%.

W badaniach klinicznych częstość hipoglikemii, gdy wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę dodano do leczenia glimepirydem, wyniosła 1,2%, w porównaniu z 0,6%, gdy podawano placebo z glimepirydem. W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowych po zastosowaniu wildagliptyny w dawce 50 mg na dobę dodanej do leczenia glimepirydem (-0,1 kg w grupie wildagliptyny i -0,4 kg w grupie placebo).

W skojarzeniu z tiazolidynodionem

Tabela 3 Działania niepożądane notowane u pacjentów, którzy otrzymywali wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę razem z tiazolidynodionem w ramach badań z podwójnie ślepą próbą (N=158)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Ból głowy
Niezbyt często	Oslabienie
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Obrzęki obwodowe

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z tiazolidynodionem nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ani w grupie otrzymującej 100 mg wildagliptyny na dobę z tiazolidynodionem, ani w grupie otrzymującej placebo z tiazolidynodionem.

W badaniach klinicznych hipoglikemia występowała niezbyt często (0,6%) podczas stosowania wildagliptyny z pioglitazonem, ale często (1,9%) w grupie otrzymującej placebo i pioglitazon. W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii.

W badaniu, w którym dodatkowo stosowano pioglitazon, bezwzględne zwiększenie masy ciała po podaniu z placebo wyniosło 1,4 kg, a po podaniu z wildagliptyną w dawce dobowej 100 mg wyniosło 2,7 kg.

Częstość obrzęków obwodowych, gdy wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę dołączono do podstawowego leczenia pioglitazonem w maksymalnej dawce 45 mg raz na dobę, wyniosła 7,0% w porównaniu z 2,5%, gdy podawano sam pioglitazon.

Monoterapia

Tabela 4 Działania niepożądane notowane u pacjentów, którzy otrzymywali wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w monoterapii w ramach badań z podwójnie ślepą próbą (N=1855)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hipoglikemia

Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Obrzęki obwodowe
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Zaparcie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból stawów

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podawano wildagliptynę w monoterapii, całkowita częstość przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych nie była większa w grupie otrzymującej 100 mg wildagliptyny na dobę (0,3%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,6%) lub leki porównawcze (0,5%).

W porównawczych, kontrolowanych badaniach z zastosowaniem wildagliptyny w monoterapii hipoglikemia występowała niezbyt często (0,4%; u 7 na 1855 pacjentów) u pacjentów przyjmujących 100 mg wildagliptyny na dobę w porównaniu z 0,2% (u 2 na 1082 pacjentów) po zastosowaniu leku porównawczego lub placebo. Nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowych po zastosowaniu wildagliptyny w dawce 100 mg na dobę w monoterapii (-0,3 kg w grupie wildagliptyny i -1,3 kg w grupie placebo).

Badania kliniczne trwające do 2 lata nie wykazały żadnych dodatkowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania ani nieprzewidzianego ryzyka, jeśli wildagliptynę stosowano w monoterapii.

Leczenie skojarzone z metforminą i sulfonilomocznikiem

Tabela 5 Działania niepożądane odnotowane u pacjentów, którzy otrzymywali wildagliptynę 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 stwierdzono przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej wildagliptynę z metforminą i glimepirydem, a w grupie otrzymującej placebo z metforminą i glimepirydem częstość przerwania leczenia wyniosła 0,6%.

Hipoglikemia występowała często w obu grupach terapeutycznych (5,1% u pacjentów przyjmujących wildagliptynę z metforminą i glimepirydem i 1,9% w grupie otrzymującej placebo z metforminą i glimepirydem). W grupie otrzymującej wildagliptynę zgłoszono jeden przypadek ciężkiej hipoglikemii.

Na koniec badania średni wpływ na masę ciała był neutralny (+0,6 kg w grupie wildagliptyny i -0,1 kg w grupie placebo).

Tabela 6 Działania niepożądane odnotowane u pacjentów, którzy otrzymywali wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez metforminy) w ramach badań z podwójnie ślepą próbą (N=371)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszone stężenie glukozy we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, dreszcze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, choroba refluksowa przełyku
Niezbędnie 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 i metforminą lub bez metforminy całkowita częstość przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wyniosła 0,3% w grupie otrzymującej wildagliptynę wobec braku takich przypadków w grupie otrzymującej placebo.

Częstość hipoglikemii była podobna w obu grupach terapeutycznych (14,0% w grupie otrzymującej wildagliptynę i 16,4% w grupie otrzymującej placebo). Ciężką hipoglikemię zgłosiło 2 pacjentów z grupy otrzymującej wildagliptynę i 6 pacjentów z grupy placebo.

Na koniec badania wpływ na masę ciała był neutralny (+0,6 kg w grupie wildagliptyny i brak zmiany masy ciała wobec wartości wyjściowych w grupie placebo).

Doświadczenie po wprowadzeniu wildagliptyny do obrotu

Tabela 7 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu wildagliptyny do obrotu

Zaburzenia żołądka i jelit	
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby (ustępujące po odstawieniu produktu leczniczego) Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (ustępujące po odstawieniu produktu leczniczego)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Pokrzywka Złuszczone 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.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Objawy

Informacje o prawdopodobnych objawach przedawkowania wildagliptyny pochodzą z badania tolerancji wildagliptyny podawanej przez 10 dni w rosnącej dawce zdrowym osobom. Po podaniu dawki 400 mg odnotowano trzy przypadki bólu mięśni i pojedyncze przypadki lekkich, przemijających parestezji, gorączki, obrzęku oraz przemijającego zwiększenia aktywności lipazy. Po podaniu dawki 600 mg u jednej osoby wystąpił obrzęk stóp i rąk oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK), AspAT, stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i mioglobiny. U trzech innych osób obserwowano obrzęk stóp, z parestezjami w dwóch przypadkach. Wszystkie objawy i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ustąpiły bez leczenia po odstawieniu badanego produktu leczniczego.

Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące. Wildagliptyny nie można usunąć metodą hemodializy, chociaż można usunąć w ten sposób główny metabolit powstający w procesie hydrolizy (LAY 151).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4)

Kod ATC: A10BH02

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

Mechanizm działania

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, co prowadzi do zwiększenia stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1) i GIP (glukozozależny peptyd insulinotropowy), zarówno na czczo, jak i po posiłku.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez zwiększenie stężenia endogennych inkretyn wildagliptyna poprawia wrażliwość komórek beta trzustki na glukozę, co powoduje zwiększenie wydzielania insuliny zależne od glukozy. Stosowanie wildagliptyny w dawce od 50 do 100 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 znacząco poprawiło 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 pobudza wydzielania insuliny ani nie zmniejsza stężenia glukozy.

Poprzez zwiększenie stężenia endogennego GLP-1 wildagliptyna poprawia również wrażliwość komórek alfa na glukozę, co powoduje, że wydzielanie glukagonu jest w większym stopniu dostosowane do stężenia glukozy.

Zwiększenie współczynnika insulina/glukagon podczas hiperglikemii w wyniku zwiększonego stężenia inkretyn powoduje zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie zarówno na czczo, jak i po posiłku, co prowadzi do zmniejszenia glikemii.

Podczas leczenia wildagliptyną nie obserwowano wpływu zwiększonego stężenia GLP-1 na opóźnianie opróżniania żołądka.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ponad 15 000 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w trwających maksymalnie ponad 2 lata badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo lub substancją czynną. W badaniach tych ponad 9000 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w dawce dobowej 50 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę. Ponad 5000 mężczyzn i ponad 4000 kobiet otrzymało wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę lub 100 mg na dobę. Ponad 1900 pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę lub 100 mg na dobę miało co najmniej 65 lat. W badaniach tych wcześniej nieleczeni pacjenci z cukrzycą typu 2 otrzymywali wildagliptynę w monoterapii, a pacjenci, u których glikemia nie była odpowiednio kontrolowana innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, wildagliptynę podawano w leczeniu skojarzonym.

Ogólnie, wildagliptyna w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem i tiazolidynodionem, poprawiała kontrolę glikemii, co wykazano na podstawie klinicznie istotnego zmniejszenia wartości HbA_{1c} w punkcie końcowym względem wartości wyjściowych (patrz tabela 8).

W badaniach klinicznych zmniejszenie wartości HbA_{1c} przez wildagliptynę było silniejsze u pacjentów z większą wyjściową wartością HbA_{1c}.

W trwającym 52 tygodnie, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) zmniejszała wyjściowe wartości HbA_{1c} o -1%, a metformina (w dawce stopniowo zwiększanej do 2 g/dobę) o -1,6%. Różnica nie była istotna statystycznie. Pacjenci leczeni wildagliptyną zgłaszali znacząco rzadziej niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe niż pacjenci leczeni metforminą.

W 24-tygodniowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) porównywano z rozyglitazonem (8 mg raz na dobę). U pacjentów ze średnią wyjściową wartością HbA_{1c} 8,7% wildagliptyna zmniejszyła HbA_{1c} średnio o -1,20%, a rozyglitazon o -1,48%. U pacjentów otrzymujących rozyglitazon masa ciała zwiększyła się średnio o +1,6 kg, zaś u pacjentów otrzymujących wildagliptynę nie stwierdzono zwiększenia masy ciała (-0,3 kg). Częstość obrzęków obwodowych była mniejsza w grupie otrzymującej wildagliptynę niż w grupie otrzymującej rozyglitazon (odpowiednio 2,1% w porównaniu z 4,1%).

W trwającym 2 lata badaniu klinicznym wildagliptynę (50 mg dwa razy na dobę) porównywano z gliklazidem (do 320 mg/dobę). Po dwóch latach średnie zmniejszenie HbA_{1c} od wartości wyjściowej 8,6% wynosiło -0,5% dla wildagliptyny i -0,6% dla gliklazydu. Statystyczne założenia non-inferiority nie zostały osiągnięte. Stosowanie wildagliptyny wiązało się z mniejszą ilością zdarzeń hipoglikemii (0,7%) niż podczas stosowania gliklazydu (1,7%).

W trwającym 24 tygodnie badaniu porównywano wildagliptynę (50 mg dwa razy na dobę) z pioglitazonem (30 mg raz na dobę) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych leczeniem metforminą (średnia dawka dobową 2020 mg). Średnie zmniejszenie HbA_{1c} od stężenia wyjściowego 8,4% wynosiło -0,9%, gdy wildagliptynę dodano do metforminy i -1,0%, gdy do metforminy dodano pioglitazon. Średnie zwiększenie masy ciała o +1,9 kg obserwowano u pacjentów otrzymujących pioglitazon dodany do metforminy w porównaniu z +0,3 kg u pacjentów otrzymujących wildagliptynę dodaną do metforminy.

W trwającym 2 lata badaniu klinicznym wildagliptynę (50 mg dwa razy na dobę) porównywano z glimepirydem (w dawce do 6 mg/dobę; średnia dawka w czasie 2 lat: 4,6 mg) u pacjentów leczonych metforminą (średnia dawka dobową 1894 mg). Po 1 roku średnie zmniejszenie HbA_{1c} od stężenia wyjściowego 7,3% wynosiło -0,4%, gdy wildagliptynę dodano do metforminy i -0,5%, gdy do metforminy dodano glimepiryd. Zmiana masy ciała podczas stosowania wildagliptyny wynosiła -0,2 kg w porównaniu z +1,6 kg podczas stosowania glimepirydu. Częstość 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 hipoglikemii utrzymywały się.

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym wildagliptynę (50 mg dwa razy na dobę) porównywano z gliklazidem (średnia dawka dobową 229,5 mg) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych podczas leczenia metforminą (początkowa dawka metforminy 1928 mg/dobę). Po 1 roku zmniejszenie wartości HbA_{1c} wyniosło średnio 0,81% podczas stosowania wildagliptyny razem z metforminą (średnia wyjściowa wartość HbA_{1c} 8,4%) oraz 0,85% podczas stosowania gliklazidu z metforminą (średnia wyjściowa wartość HbA_{1c} 8,5%). Nie wykazano statystycznie istotnej przewagi żadnej z terapii (95% CI -0,11 - 0,20). Zmiana masy ciała podczas stosowania wildagliptyny i gliklazidu wyniosła, odpowiednio +0,1 kg i +1,4 kg.

W 24-tygodniowym badaniu klinicznym oceniano skuteczność produktu złożonego zawierającego wildagliptynę i metforminę (dawka zwiększana stopniowo do 50 mg + 500 mg dwa razy na dobę lub 50 mg + 1000 mg dwa razy na dobę) w terapii początkowej u nieleczonych wcześniej pacjentów. W stosunku do wartości wyjściowej HbA_{1c} wynoszącej 8,6%, wildagliptyna z metforminą w dawce 50 mg + 1000 mg dwa razy na dobę zmniejszyła wartość HbA_{1c} o 1,82%, wildagliptyna 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%, zaś wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy na dobę o -1,09%. U pacjentów z wartością wyjściową HbA_{1c} $\geq 10,0\%$ obserwowano większą redukcję HbA_{1c}.

Przeprowadzono 24-tygodniowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą w celu oceny wyników leczenia wildagliptyną w dawce 50 mg raz na dobę w porównaniu z placebo u 515 pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowanymi (N=294) lub ciężkimi (N=221) zaburzeniami czynności nerek. U odpowiednio 68,8% i 80,5% pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowano na początku leczenia insulinę (w średniej dawce dobowej odpowiednio 56 i 51,6 jednostek). W porównaniu z placebo, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wildagliptyna istotnie zmniejszała wartość HbA_{1c} (różnica -0,53%) od średnich wartości wyjściowych 7,9%, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wildagliptyna istotnie zmniejszała wartość HbA_{1c} (różnica -0,56%) od średnich wartości wyjściowych 7,7%.

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

Przeprowadzono 24-tygodniowe, randomizowane, kontrolowanego placebo badanie z podwójnie ślełą próbą z udziałem 449 pacjentów w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny (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 niej (N=173). Wildagliptyna w skojarzeniu z insuliną istotnie zmniejszała wartość HbA_{1c} w porównaniu z placebo. W całej populacji pacjentów średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} w stosunku do średniej wartości wyjściowej 8,8%, skorygowane względem placebo, wyniosło -0,72%. W podgrupach pacjentów leczonych insuliną z metforminą lub bez metforminy, średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} skorygowane względem placebo wyniosło odpowiednio -0,63% i -0,84%. Częstość hipoglikemii w całej populacji pacjentów wyniosła 8,4% i 7,2% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę nie odnotowano zwiększenia masy ciała (+0,2 kg), zaś u pacjentów otrzymujących 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 (krótka i dłuższa działająca, średnia dawka 80 IU/dobę), średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} po dodaniu wildagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) do leczenia insuliną było statystycznie istotnie większe niż po zastosowaniu placebo z insuliną (0,5% w porównaniu z 0,2%). Częstość hipoglikemii w grupie wildagliptyny była mniejsza niż w grupie placebo (22,9% w porównaniu z 29,6%).

W 52-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zastoinową niewydolnością serca (stopnia I-III wg NYHA) oceniano wpływ wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę (N=128) w porównaniu z placebo (N=126) na frakcję wyrzutową lewej komory (ang. Left-ventricular ejection fraction, LVEF). 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 między grupami. U pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną wystąpiło więcej zdarzeń dotyczących serca niż w grupie 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 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 0,3%), jednak wniosek ten jest ograniczony ze względu na małą liczbę pacjentów (n=44). Częstość hipoglikemii w całej populacji wynosiła w grupie wildagliptyny i placebo odpowiednio 4,7% i 5,6%.

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Metaanaliza niezależnie i prospektywnie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych w 37 badaniach klinicznych III i IV fazy 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 i dla połączenia leku porównawczego 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 kontrolowanych placebo badaniach dotyczących monoterapii i badaniach dotyczących leczenia skojarzonego (populacja ITT w celu oceny pierwszorzędowej skuteczności)

Monoterapia w badaniach kontrolowanych placebo	Średnia wyjściowa wartość HbA _{1c} (%)	Średnia zmiana HbA _{1c} (%) względem wartości wyjściowych w tygodniu 24.	Skorygowana o placebo średnia zmiana HbA _{1c} (%) w tygodniu 24. (95% CI)
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)
		* w porównaniu względem placebo p <0,05	
Badania leczenia skojarzonego			
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	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)

dobę + metformina + glimepiryd (N=152)			
		* w porównaniu względem placebo + lek porównawczy p <0,05	

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego wildagliptynę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (patrz informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po 1,7 godziny. Pokarm nieznacznie opóźnia czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu do 2,5 godziny, ale nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podawanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (o 19%) w porównaniu z dawkowaniem na czczo. Zasięg tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego, więc produkt leczniczy Saxotin można podawać niezależnie od posiłków. Całkowita biodostępność wynosi 85%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

U ludzi główną drogą eliminacji wildagliptyny jest metabolizm (69% dawki). Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieczynny i stanowi produkt hydrolizy grupy cyjanowej (57% dawki), a kolejnym metabolitem jest glukuronid (BQS867) i produkt hydrolizy amidu (4% dawki). Dane *in vitro* z badań z zastosowaniem ludzkich mikrosomów w nerce wskazują, że nerka może być jednym z głównych narządów biorących udział w hydrolizowaniu 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 w wymiernych ilościach przy udziale enzymów CYP 450, dlatego nie przewiduje się, aby na klirens metaboliczny wildagliptyny wpływały jednocześnie przyjmowane produkty lecznicze będące inhibitorami i (lub) induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego wpływ wildagliptyny na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 lub CYP 3A4/5, jest mało prawdopodobny.

Wydalanie

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej ^{14}C , około 85% dawki było wydalone w moczu, a 15% z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalone przez nerki. Po podaniu dożylnym zdrowym osobom całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 41 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 u pacjentów

Płeć

Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce wildagliptyny między zdrowymi kobietami a mężczyznami w szerokim zakresie wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Płeć nie wpływa na hamowanie aktywności DPP-4 przez wildagliptynę.

Podeszły wiek

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 w porównaniu ze zdrowymi osobami badano u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji wg Childa-Pugha (w zakresie od 6 dla lekkich do 12 dla ciężkich). Ekspozycja na wildagliptynę po podaniu pojedynczej dawki zmniejszała się u pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio o 20% i 8%), podczas gdy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na wildagliptynę zwiększała się o 22%. Maksymalna zmiana (zwiększenie lub zmniejszenie) ekspozycji na wildagliptynę wynosi $\sim 30\%$, co uważa się za klinicznie nieistotne. Nie obserwowano korelacji między nasileniem choroby wątroby a zmianami ekspozycji na wildagliptynę.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono otwarte badanie z wielokrotnym dawkowaniem w celu oceny farmakokinetyki mniejszej dawki leczniczej wildagliptyny (50 mg raz na dobę) u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu, określonym na podstawie klirensu kreatyniny (lekkie: 50 do <80 ml/min, umiarkowane: 30 do <50 ml/min i ciężkie: <30 ml/min) w porównaniu ze zdrowymi osobami stanowiącymi kontrolę.

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

Hemodializa usuwa wildagliptynę z organizmu w ograniczonym stopniu (w 3% w trakcie 3-4-godzinnej hemodializy rozpoczętej 4 godziny po podaniu).

Grupa etniczna

Ograniczone dane wskazują, że rasa nie ma znaczącego 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, szczególnie 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*.

Badanie wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodków u szczurów nie dostarczyło dowodów na zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka spowodowanych przez wildagliptynę. Toksyczne działanie na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików. U szczurów obserwowano częstsze występowanie 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 płodów i zmiany kośćca wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi). Na szczurach przeprowadzono badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego. 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 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 naczyńiakomięsaka 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 w 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 bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium (PA/Aluminium/PVC/Aluminium), w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 lub 336 tabletek.

Opakowania wielokrotne zawierają 336 tabletek (3 x 112 sztuk).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24277

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.07.2020 r.