

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vilspox, 50 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Vilspox, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Vilspox, 50 mg+850 mg

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny (*Vildagliptinum*) i 850 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 660 mg metforminy.

Vilspox, 50 mg+1000 mg

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny (*Vildagliptinum*) i 1000 mg metforminy chlorowodoru (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 780 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Vilspox, 50 mg+850 mg

Żółta, owalna tabletka powlekana ze skośną krawędzią, z napisem „NVR” po jednej stronie i „SEH” po drugiej stronie, długości około 20,1 mm i szerokości około 8,0 mm.

Vilspox, 50 mg+1000 mg

Ciemnożółta, owalna tabletka powlekana ze skośną krawędzią, z napisem „NVR” po jednej stronie i „FLO” po drugiej stronie, długości około 21,1 mm i szerokości około 8,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vilspox jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2:

- u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą w postaci oddzielnych tabletek;
- w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (tzn. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego u dorosłych pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika.
- w trzylekowej terapii skojarzonej z insuliną, jako terapia dodana do diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów, u których insulina w ustalonej dawce i metformina w monoterapii nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Dawkę produktu leczniczego Vilspox w leczeniu przeciwcukrzycowym należy ustalać indywidualnie

na podstawie aktualnego schematu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji terapii, bez przekraczania maksymalnej zalecanej dobowej dawki wildagliptyny wynoszącej 100 mg. Leczenie produktem leczniczym Vilspox można rozpoczynać od dawki 50 mg + 850 mg lub 50 mg + 1000 mg podawanej dwa razy na dobę (jedna tabletka rano i jedna wieczorem).

- U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii stosując maksymalną tolerowaną dawkę metforminy w monoterapii:
Dawka początkowa produktu leczniczego Vilspox powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce aktualnie przyjmowanej przez pacjenta.
- U pacjentów przyjmujących wcześniej wildagliptynę i metforminę w oddzielnych tabletkach:
Dawka początkowa produktu leczniczego Vilspox powinna odpowiadać dawkom wildagliptyny i metforminy aktualnie stosowanym przez pacjenta.
- U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii stosując dwulekową terapię skojarzoną - metforminą z sulfonilomocznikiem:
Dawka produktu leczniczego Vilspox powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce zbliżonej do dawki aktualnie stosowanej przez pacjenta.
Jeśli produkt Vilspox jest stosowany w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika.
- U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii stosując dwulekową terapię skojarzoną - insuliną z metforminą w maksymalnie tolerowanej dawce:
Dawka produktu leczniczego Vilspox powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce zbliżonej do dawki aktualnie przyjmowanej przez pacjenta.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Metformina jest wydalana przez nerki, a u osób w podeszłym wieku istnieje skłonność do pogarszania się czynności nerek. Z tego względu u osób w podeszłym wieku otrzymujących produkt leczniczy Vilspox należy regularnie oceniać czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) należy ocenić przed rozpoczęciem stosowania produktów leczniczych zawierających metforminę, a następnie co najmniej raz w roku w trakcie leczenia. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji zaburzeń czynności nerek oraz u osób w podeszłym wieku czynność nerek należy kontrolować częściej, np. co 3 do 6 miesięcy.

Maksymalną dawkę dobową metforminy najlepiej podzielić na 2-3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą pacjentów z GFR <60 ml/min należy przeanalizować czynniki, które mogą zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli niedostępny jest produkt leczniczy Vilspox o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

GFR ml/min	Metformina	Wildagliptyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku pogarszającej się czynności nerek.	Bez dostosowywania dawki.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg.	Maksymalna dawka dobową wynosi

	Dawka początkowa powinna wynosić najwyżej połowę dawki maksymalnej.	50 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa powinna wynosić najwyżej połowę dawki maksymalnej.	
<30	Stosowanie metforminy jest przeciwwskazane.	

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Vilspox nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przed rozpoczęciem leczenia była ponad 3 razy większa od górnej granicy normy (GGN), patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Vilspox u dzieci i młodzieży (<18 lat). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vilspox u dzieci i młodzieży (<18 lat). Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Przyjmowanie produktu leczniczego Vilspox podczas lub bezpośrednio po posiłku może zmniejszyć objawy ze strony przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem metforminy (patrz także punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jakiegokolwiek rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR <30 ml/min) (patrz punkt 4.4).
- Ostre stany, które mogą powodować zaburzenia czynności nerek, takie jak:
 - odwodnienie
 - ciężkie zakażenie
 - wstrząs
 - donaczyniowe podawanie środków kontrastujących zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- Ostre lub przewlekłe choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek, takie jak:
 - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa,
 - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).
- Ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Vilspox nie zastępuje insuliny u pacjentów wymagających jej stosowania i nie należy go podawać pacjentom z cukrzycą typu 1.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, najczęściej występuje podczas ostrego pogorszenia czynności nerek, choroby serca i dróg oddechowych lub posocznicy. W przypadku ostrego pogorszenia czynności nerek następuje kumulacja metforminy, zwiększająca ryzyko kwasicy mleczanowej.

W razie odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub przyjmowanie mniejszej ilości płynów) należy wstrzymać podawanie metforminy i zwrócić się do pracownika fachowego personelu medycznego.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać stosowanie produktów leczniczych, które mogą znacząco zaburzyć czynność nerek (takich jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne i NLPZ). Innymi czynnikami ryzyka rozwoju kwasicy mleczanowej są: nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszystkie stany związane z niedotlenieniem, a także jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą spowodować kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności, bólu brzucha, kurczy mięśni, osłabienia i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów należy przerwać przyjmowanie metforminy i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi ($<7,35$), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu do wartości (>5 mmol/l), zwiększenie luki anionowej i zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów.

Podawanie środków kontrastujących zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastującym, powodującej kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Metforminę należy odstawić przed badaniem lub w momencie badania obrazowego i wznowić jej podawanie nie wcześniej niż po 48 godzinach od badania i tylko po ponownym stwierdzeniu, że czynność nerek jest stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Czynność nerek

Wartość GFR należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie w trakcie leczenia, patrz 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR <30 ml/min i należy czasowo przerwać jej stosowanie w stanach, w których może się zmienić czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Vilsbox nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $>3 \times$ GGN (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.8).

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

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. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Vilsbox należy wykonać badania czynności wątroby w celu ustalenia wartości początkowych u danego pacjenta. Czynność wątroby należy kontrolować w odstępach trzymiesięcznych 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 $3 \times$ GGN), zaleca się odstawienie produktu Vilsbox. Pacjenci, u których wystąpi żółtaczka lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Vilsbox.

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

Zaburzenia skóry

Podczas nieklinicznych badań toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzenia na kończynach u małp 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 złuszcających 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 charakterystycznym objawie 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 takiego ryzyka można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika.

Zabiegi chirurgiczne

Stosowanie metforminy musi być przerwane w czasie zabiegu chirurgicznego w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu lub po wznowieniu żywienia doustnego i tylko pod warunkiem, że czynność nerek została skontrolowana i jest stabilna.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji produktu leczniczego Vilspos. Poniższe dane przedstawiają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych.

Wildagliptyna

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 wildagliptyna oddziaływała z substancjami czynnymi, które są substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów.

Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych (pioglitazonu, metforminy i gliburydu) w skojarzeniu z wildagliptyną nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w populacji docelowej.

U zdrowych osób badania interakcji lekowych wildagliptyny podawanej jednocześnie z digoksyną (substrat P-glikoproteiny) i warfaryną (substrat CYP2C9) nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Badania interakcji lekowych z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną przeprowadzono u zdrowych osób, którym jednocześnie podawano wildagliptynę. W badaniach tych nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych. Nie zostało to jednak ustalone w populacji docelowej.

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 oraz sympatykomimetyki.

Metformina

Połączenia niezalecane

Alkohol

Zatrucie alkoholem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, zwłaszcza w przypadku głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastujące zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub w dniu wykonywania badania obrazowego. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach i tylko w przypadku, gdy ponownie zbadano czynność nerek i stwierdzono, że jest stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Kationowe substancje czynne

Kationowe substancje czynne wydalone w drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyna) mogą oddziaływać z metforminą poprzez konkurowanie o dostęp do wspólnych układów transportujących w kanalikach nerkowych. Opóźniają w ten sposób wydalanie metforminy, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Badanie z udziałem zdrowych osób wykazało, że cymetydyna podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę zwiększała o 50% układową ekspozycję na metforminę (AUC). Dlatego podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationowych wydalanym w mechanizmie wydzielania kanalikowego należy rozważyć ściśle kontrolowanie glikemii, dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania i zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

Skojarzenia leków wymagające ostrożności

Niektóre produkty lecznicze mogą niekorzystnie wpływać na czynność nerek, zwiększając ryzyko kwasicy mleczanowej (np. NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy II (COX), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, zwłaszcza pętłowe). Na początku stosowania lub w razie podawania takich produktów leczniczych razem z metforminą konieczne jest ściśle kontrolowanie czynności nerek.

Glikokortykosteroidy, agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne mają działanie hiperglikemiczne. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej oznaczać stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. W razie konieczności dawkę produktu leczniczego Vilspos można dostosować podczas leczenia w skojarzeniu z tymi lekami i po ich odstawieniu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie konieczności dawkę przeciwcukrzycowego produktu leczniczego należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania inhibitora ACE oraz po jego odstawieniu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Vilspos u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ wildagliptyny w dużych dawkach na reprodukcję i nie wykazały szkodliwego działania metforminy na reprodukcję. Badania na zwierzętach z zastosowaniem wildagliptyny i metforminy nie dowiodły działania teratogennego, ale wykazały ich toksyczne działanie na płody w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu Vilspos nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że metformina i wildagliptyna przenikają do mleka. Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka kobiecego, ale przenikają do niego małe ilości metforminy. Ze względu na ryzyko hipoglikemii u noworodka wywołanej przez metforminę i brak danych

dotyczących wildagliptyny u ludzi, produktu Vilsbox nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu Vilsbox 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 mogą wystąpić zawroty głowy jako działanie niepożądane, powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Nie przeprowadzono badań klinicznych leczniczego stosowania produktu leczniczego Vilsbox. Wykazano jednak biorównoważność produktu Vilsbox i wildagliptyny stosowanej w skojarzeniu z metforminą (patrz punkt 5.2). Przedstawione tu dane odnoszą się do jednoczesnego podawania wildagliptyny i metforminy, gdzie wildagliptynę dołączono do leczenia metforminą. Nie przeprowadzono badań metforminy dołączonej do leczenia wildagliptyną.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych była łagodna i przemijająca, i nie wymagała przerwania leczenia. Nie stwierdzono zależności między działaniami niepożądanymi a wiekiem pacjenta, jego pochodzeniem etnicznym, czasem leczenia lub wielkością dawki dobowej.

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 leków porównywanych. 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 ramach terapii dodatkowej w trakcie badań z podwójnie ślepą próbą. Działania te wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględną częstością. Działania niepożądane wymienione w tabeli 5 opracowano na podstawie dostępnej w UE Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającego metforminę.

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 odnotowane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę dodaną do metforminy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i metforminę 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 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 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, jeśli wildagliptynę dodano do leczenia metforminą.

Leczenie skojarzone z sulfonilomocznikiem

Tabela 2 Działania niepożądane odnotowane u pacjentów, którzy otrzymywali wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę razem 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 zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej wildagliptynę z metforminą i glimepirydem wobec 0,6% przypadków w grupie otrzymującej placebo z metforminą i glimepirydem.

Hipoglikemia występowała często w obu grupach (5,1% w grupie otrzymującej 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 wpływ na masę ciała był neutralny (+0,6 kg w grupie wildagliptyny i -1,0 kg w grupie placebo).

Leczenie skojarzone z insuliną

Tabela 3 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 ślełą 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
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 i metforminą lub bez metforminy ogólna 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).

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład leku złożonego

Wildagliptyna

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Bardzo rzadko	Zapalenie 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 z zastosowaniem wildagliptyny w monoterapii ogólna częstość przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę (0,3%) nie była większa niż w grupie otrzymującej placebo (0,6%) lub lek porównawczy (0,5%).

W porównawczych, kontrolowanych badaniach dotyczących stosowania wildagliptyny w monoterapii hipoglikemia występowała niezbyt często: 0,4% (u 7 na 1855 pacjentów) w grupie otrzymującej wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w porównaniu z 0,2% (u 2 spośród 1082 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo lub lek porównawczy. Nie zgłoszono poważnych lub ciężkich zdarzeń.

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

Badania kliniczne trwające do 2 lat nie ujawniły żadnych dodatkowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania ani nieprzewidzianego ryzyka podczas stosowania wildagliptyny w monoterapii.

Metformina

Tabela 5 Działania niepożądane metforminy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Zmniejszone wchłanianie witaminy B ₁₂ i kwasica mleczanowa*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Metaliczny smak w ustach
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata łaknienia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub zapalenie wątroby**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i pokrzywka

* U pacjentów długotrwale leczonych metforminą bardzo rzadko obserwowano zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. U pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną zaleca się rozważenie takiej etiologii.

** Zgłaszano pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub zapalenia wątroby, które ustępowały po odstawieniu metforminy.

Reakcje niepożądane ze strony żołądka i jelit występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu zapobieżenia im zaleca się przyjmowanie metforminy w dwóch dawkach podzielonych podczas posiłków lub po posiłku. Również powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 Złuszczające i pęcherzowe zmiany skórne, w tym pemfigoid pęcherzowy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Vilspos.

Wildagliptyna

Informacje o przedawkowaniu 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 łagodnych, 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.

Metformina

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistnienie ryzyka kwasicy mleczanowej) może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i musi być leczona w szpitalu.

Postępowanie

Najbardziej skuteczną metodą usuwania metforminy z organizmu jest hemodializa. Wildagliptyny nie można usunąć metodą hemodializy, chociaż można usunąć główny metabolit powstający w procesie hydrolizy (LAY 151). Zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, produkty lecznicze złożone zawierające doustne leki hipoglikemizujące
Kod ATC: A10BD08

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Vilspos zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: wildagliptynę (z grupy leków poprawiających czynność wysepek Langerhansa) i metforminy chlorowodorek (lek z grupy biguanidów).

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym i wybiórczym inhibitorem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP-4). Działanie metforminy polega głównie na zmniejszaniu endogennego wytwarzania glukozy w wątrobie.

Działanie farmakodynamiczne

Wildagliptyna

Wildagliptyna działa głównie przez hamowanie aktywności DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za rozpad inkretyn GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1) i GIP (glukozozależny peptyd insulinotropowy).

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

Przez to zwiększenie 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 endogennego stężenia 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, co prowadzi do zmniejszenia glikemii.

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

Metformina

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów o działaniu hipoglikemizującym. Zmniejsza zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii ani zwiększenia masy ciała.

Hipoglikemizujące działanie metforminy jest wynikiem 3 mechanizmów:

1. zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie przez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
2. zwiększenia wrażliwości na insulinę w mięśniach, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
3. opóźnienia wchłaniania glukozy w jelitach.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntazę glikogenu i zwiększa zdolność transportową szczególnych rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów, niezależnie od wpływu na glikemię. Jak wykazały średnio- i długotrwałe kontrolowane badania kliniczne, metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów.

Randomizowane badanie prospektywne UKPDS (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study) wykazało długotrwałe korzyści intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2. Analiza wyników u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszystkich powikłań cukrzycy w grupie otrzymującej metforminę (29,8 zdarzenia/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną samą

- dieta (43,3 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy otrzymującej pochodne sulfonilomocznika i grupy otrzymującej insulinę w monoterapii (40,1 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p=0,0034$;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu spowodowanego cukrzycą: 7,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę i 12,7 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie leczonej samą dietą, $p=0,017$;
 - znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych: 13,5 zdarzenia/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (20,6 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p=0,011$ i w porównaniu z łącznymi wynikami grupy otrzymującej pochodne sulfonilomocznika i grupy otrzymującej insulinę w monoterapii (18,9 zdarzenia/1000 pacjentolat), $p=0,021$;
 - znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: 11 zdarzeń/1000 pacjentolat w grupie otrzymującej metforminę i 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p=0,01$) w grupie leczonej samą dietą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wildagliptyna dołączona do schematu leczenia u pacjentów bez zadowalającej kontroli glikemii mimo monoterapii metforminą spowodowała po 6 miesiącach leczenia dodatkowe, statystycznie istotne średnie zmniejszenie stężenia HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica między grupami od -0,7% do -1,1% odpowiednio dla wildagliptyny w dawce 50 mg i 100 mg). Odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie wartości HbA_{1c} o $\geq 0,7\%$ wobec wartości wyjściowych był znacząco statystycznie większy w obu grupach otrzymujących wildagliptynę z metforminą (odpowiednio 46% i 60%) w porównaniu z grupą otrzymującą metforminę i placebo (20%).

W trwającym 24 tygodnie badaniu porównywano wildagliptynę (50 mg dwa razy na dobę) z pioglitazonem (30 mg raz na dobę) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (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 razem z metforminą.

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 gliklazydem (średnia dawka dobową 229,5 mg) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (wyjściowa 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 gliklazydu razem z metforminą (średnia wyjściowa wartość HbA_{1c} : 8,5%). Nie wykazano statystycznie istotnej przewagi jednego leczenia nad drugim (95% CI -0,11 - 0,20). Zmiana masy ciała podczas stosowania wildagliptyny wynosiła +0,1 kg w porównaniu ze zwiększeniem masy ciała wynoszącym +1,4 kg w przypadku stosowania gliklazydu.

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, randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą u 318 pacjentów w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą (w dawce ≥ 1500 mg/dobę) i glimepirydem (w dawce ≥ 4 mg/dobę). W porównaniu z placebo wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem znacząco zmniejszała stężenie HbA_{1c} . Średnie, skorygowane względem placebo zmniejszenie wyjściowego stężenia HbA_{1c} 8,8% wyniosło -0,76%.

W trwającym 24 tygodnie randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą u 449 pacjentów oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu ze stałą dawką insuliny podstawowej (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 znacząco zmniejszała stężenie 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 niej, 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 masa ciała nie zwiększyła się (+0,2 kg), a 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 insuliną (krótko i dłużej działającą, średnia dobową dawką insuliny 80 IU), średnie zmniejszenie stężenia 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%).

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Metaanaliza niezależnie i prospektywnie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych w 37 badaniach klinicznych fazy III i IV z zastosowaniem monoterapii i leczenia skojarzonego, trwających do ponad 2 lat (ekspozycja na wildagliptynę trwała średnio 50 tygodni, a na leki porównawcze 49 tygodni) wykazała, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zwiększonym w stosunku do leku porównawczego ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Złożony punkt końcowy, na który składają się ocenione ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), obejmujące 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)]. MACE wystąpiły u 83 z 9599 (0,86%) pacjentów leczonych wildagliptyną i u 85 z 7102 (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, zgłoszono u 41 (0,43%) pacjentów leczonych wildagliptyną i u 32 (0,45%) pacjentów otrzymujących produkt porównawczy, przy M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wildagliptyna i metformina

Wchłanianie

Wykazano biorównoważność produktu złożonego zawierającego wildagliptynę i metforminę o trzech mocach (50 mg + 500 mg, 50 mg + 850 mg i 50 mg + 1000 mg) z jednocześnie przyjmowanymi tabletkami zawierającymi wildagliptynę i tabletkami zawierającymi metforminy chlorowodorek w odpowiadających im mocach.

Pokarm nie wpływa na zakres i tempo wchłaniania wildagliptyny z produktu leczniczego Vilspos, ale wpływał na zakres i szybkość wchłaniania metforminy z produktu leczniczego Vilspos o mocy 50 mg + 1000 mg (zmniejszenie wartości C_{max} o 26%, AUC o 7% i opóźnienie t_{max} (2,0 do 4,0 godzin).

Poniższe informacje dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego Vilspos.

Wildagliptyna

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 zyskania 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 wildagliptynę 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 produkt hydrolizy amidu (4% dawki). 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 i CYP 3A4/5, jest mało prawdopodobny.

Wydalenie

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 około 3 godzin.

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.

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

U pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A-C wg Childa-Pugha) nie występowały klinicznie istotne zmiany ekspozycji na wildagliptynę (maksimum $\sim 30\%$).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na wildagliptynę była zwiększona ($C_{\max}$ 8-66%; AUC 32-134%), a całkowity klirens ogólnoustrojowy był mniejszy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Grupa etniczna

Ograniczone dane wskazują, że rasa nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę wildagliptyny.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) osiągane jest po upływie około 2,5 godziny. U zdrowych osób bezwzględna biodostępność metforminy z tabletki o mocy 500 mg wynosi około 50-60%. Po podaniu dawki doustnej zawartość niewchłoniętej frakcji w kale wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym wchłanianie metforminy jest wysycalne i niepełne. Zakłada się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. Przy zwykle stosowanych dawkach i schematach dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 godzin i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekraczało 4 $\mu\text{g/ml}$, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

Pokarm nieznacznie opóźnia i zmniejsza zakres wchłaniania metforminy. Po podaniu dawki 850 mg maksymalne stężenie w osoczu było o 40% mniejsze, wartość AUC zmniejszała się o 25%, a czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu był wydłużony o 35 minut. Znaczenie kliniczne zmniejszenia tych wartości nie jest znane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne. Metformina przenika do erytrocytów. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych jej metabolitów.

Wydalenie

Metformina jest wydalana przez nerki. Klirens nerkowy metforminy jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje na wydalenie metforminy drogą przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu dawki doustnej pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony

proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, więc okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony, co powoduje zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Trwające do 13 tygodni badania na zwierzętach przeprowadzono z zastosowaniem połączenia substancji czynnych w produkcie leczniczym Vilspox. Nie stwierdzono nowych działań toksycznych związanych z podawaniem tego połączenia. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych osobno z zastosowaniem wildagliptyny i metforminy.

Wildagliptyna

U psów obserwowano opóźnienia 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 naczyniakomięsaka krwionośnego, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła, odpowiednio, 500 mg/kg mc. (59-krotnie przekraczająca ekspozycję u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16-krotnie przekraczająca ekspozycję u ludzi). Na podstawie braku działania genotoksycznego wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku oraz dużej ekspozycji ogólnoustrojowej, przy której obserwowano guzy, nie uważa się, aby zwiększona częstość tych guzów u myszy stanowiła istotne ryzyko dla ludzi.

W trwającym 13 tygodni badaniu toksykologicznym na małpach cynomolgus odnotowano zmiany skórne po zastosowaniu dawek ≥ 5 mg/kg mc./dobę. Zmiany te były zlokalizowane na kończynach (rękach, stopach, uszach i ogonie). Po podaniu dawki 5 mg/kg mc./dobę (ekspozycja w przybliżeniu równa AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) obserwowano jedynie powstawanie pęcherzy. Znikały one mimo kontynuacji leczenia i nie wiązały się ze zmianami histopatologicznymi. Po zastosowaniu

dawek ≥ 20 mg/kg mc./dobę (w przybliżeniu 3 razy większych od AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) odnotowano łuszczenie się skóry płatami lub drobnymi fragmentami, strupy i rany na ogonie z odpowiadającymi im zmianami w badaniu histopatologicznym. Podanie dawek ≥ 80 mg/kg mc./dobę powodowało zmiany martwicze ogona. Zmiany skórne były nieodwracalne w u małp otrzymujących dawki 160 mg/kg mc./dobę podczas 4-tygodniowego okresu zdrowienia.

Metformina

Dane niekliniczne dotyczące metforminy, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka – premix biały
Hypromeloza 2910 3cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000
Talk

Otoczka – premix żółty
Hypromeloza 2910 3cP
Żelaza tlenek żółty (E172)
Makrogol 4000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry PA/Aluminium/PVC/Aluminium: 2 lata
Blistry PCTFE/PVC/Aluminium: 18 miesięcy
Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium: 18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium
- Blister z folii PCTFE/PVC/Aluminium
- Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium

Opakowania zawierają 30 lub 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vilspox, 50 mg+850 mg	Pozwolenie nr 24278
Vilspox, 50 mg+1000 mg	Pozwolenie nr 24279

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

11.02.2020 r.