

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gluadda, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg wildagliptyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 10 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe do jasnożółtawych, okrągłe (średnica 6,5 mm), płaskie tabletki o ściętych krawędziach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- w monoterapii u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii (dostępne dane o różnych terapiach skojarzonych, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) zalecana dawka dobowe wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana jako jedna dawka 50 mg rano i jedna dawka 50 mg wieczorem.

W terapii dwulekowej w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, zalecana dawka wildagliptyny wynosi 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę.

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

Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg.

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Gluadda, należy pominiętą dawkę przyjąć tak szybko jak to jest możliwe. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu.

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

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Gluadda 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

Gluadda nie jest produktem leczniczym zastępującym insulinę u pacjentów wymagających leczenia insuliną. Produktu leczniczego Gluadda nie należy podawać pacjentom z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) zgłaszano rzadko. W tych przypadkach, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gluadda w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Gluadda w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo.

U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe, w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia tych zaburzeń. W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy powyżej górnej granicy normy, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gluadda.

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

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

Niewydolność serca

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

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

Zaburzenia skóry

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

Ostre zapalenie trzustki

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

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

Hipoglikemia

Znanym działaniem pochodnych sulfonilomocznika jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika może wystąpić ryzyko

hipoglikemii. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki pochodnych sulfonylomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieją tylko ograniczone możliwości oddziaływania wildagliptyny z równocześnie podawanymi produktami leczniczymi. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymów cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450, prawdopodobieństwo, że będzie wchodziła w interakcje z jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi, które są substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.

Stosowanie w skojarzeniu z pioglitazonem, metforminą i gliburydem

Wyniki badań przeprowadzonych z tymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Digoksyna (substrat Pgp), warfaryna (substrat CYP 2C9)

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

Stosowanie w skojarzeniu z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem lub symwastatyną

Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną u zdrowych ochotników. W badaniach tych nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu z wildagliptyną.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od łącznej liczby 3 784 pacjentów przyjmujących wildagliptynę w dawce dobowej 50 mg (raz na dobę) lub 100 mg (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów, 2 264 osób otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 1 520 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w skojarzeniu z innym produktem leczniczym.

Wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) leczono 2 682 pacjentów, a 1 102 pacjentów leczono wildagliptyną w dawce 50 mg raz na dobę.

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

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

Podczas stosowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego z częstością porównywalną do grupy kontrolnej. Częściej zgłaszano je, gdy wildagliptyna stosowana była w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE). Większość zdarzeń miała łagodny charakter i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej, w odniesieniu do każdego wskazania, wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę - w podwójnie zaślepionych badaniach w monoterapii i w leczeniu skojarzonym - według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania.

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W skojarzeniu z metforminą

Tabela 1

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

W skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika

Tabela 2

Działania niepożądane odnotowane u pacjentów otrzymujących 50 mg wildagliptyny w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w badaniach z podwójnie ślełą próbą (n=170)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

W skojarzeniu z tiazolidynodionem

Tabela 3

Działania niepożądane odnotowane u pacjentów otrzymujących 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z tiazolidynodionem w badaniach z podwójnie ślełą próbą (n=158)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

Monoterapia

Tabela 4

Działania niepożądane odnotowane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę w monoterapii w badaniach z podwójnie ślełą próbą (n=1 855)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Ból głowy

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często	Obrzęk obwodowy
----------------	-----------------

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często	Zaparcia
----------------	----------

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często	Ból stawów
----------------	------------

Opis wybranych działań niepożądanych

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

W kontrolowanych badaniach porównawczych, w których stosowano wildagliptynę w monoterapii, hipoglikemia występowała niezbyt często; zgłaszano ją u 0,4% (7 spośród 1 855) pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę w porównaniu do 0,2% (2 spośród 1 082) pacjentów w grupach leczonych czynnym produktem leczniczym porównawczym lub otrzymujących placebo, przy czym nie zgłoszono żadnego poważnego ani ciężkiego działania niepożądanego.

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

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

*Leczenie skojarzone z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika***Tabela 5**

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy przyjmowali wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (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	Oslabienie

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Tabela 6

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Tabela 7

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301
faks: +48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Objawy

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4), kod ATC: A10BH02
Wildagliptyna, lek z grupy środków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym selektywnym inhibitorem DPP-4.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwających maksymalnie ponad 2 lata badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo lub substancją czynną, uczestniczyło ponad 15 000 pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach tych wildagliptynę w dawce dobowej 50 mg raz na dobę, 50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę podawano ponad 9 000 pacjentom. Ponad 5 000 mężczyzn i ponad 4 000 kobiet otrzymało wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę lub 100 mg na dobę. Ponad 1 900 pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę lub 100 mg na dobę było w wieku ≥ 65 lat. W tych badaniach pacjentom z cukrzycą typu 2, wcześniej nieleczonym, wildagliptynę podawano w monoterapii, a pacjentom, u których glikemia nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą innych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych podawano ją w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

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

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

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu trwającym 52 tygodnie, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) zmniejszała wyjściowe wartości HbA_{1c} o -1%, a metformina o -1,6% (dawka stopniowo zwiększana do 2 g/dobę). Nie wykazano statystycznie istotnej przewagi jednego leczenia nad drugim. Pacjenci leczeni wildagliptyną zgłaszali znacząco rzadziej niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe w porównaniu z pacjentami leczonymi metforminą.

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

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

W 24-tygodniowym badaniu wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z pioglitazonem (30 mg raz na dobę) u pacjentów niewystarczająco leczonych za pomocą metforminy (średnia dawka dobową wynosiła 2020 mg). Średnie obniżenie HbA_{1c} od wartości wyjściowej

wynoszącej 8,4% wynosiło -0,9% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i -1,0% w przypadku stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą. Średnie zwiększenie masy ciała wynoszące +1,9 kg obserwowano u pacjentów otrzymujących pioglitazon w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do +0,3 kg u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

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

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

W badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie, oceniano skuteczność leczenia produktem złożonym zawierającym wildagliptynę i metforminę (dawka była zwiększana stopniowo do 50 mg/500 mg dwa razy na dobę lub 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę) w terapii początkowej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu. W stosunku do wartości wyjściowej HbA_{1c} 8,6%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę zmniejszyła wartość HbA_{1c} o -1,82%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg/500 mg dwa razy na dobę o -1,61%, metformina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę o -1,36%, natomiast wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy na dobę o -1,09%. U pacjentów z wartością wyjściową HbA_{1c} ≥10,0% obserwowano znacznie większe obniżenie HbA_{1c}.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą (w dawce ≥1500 mg na dobę) i glimepirydem (w dawce ≥4 mg na dobę) oceniano u 318 pacjentów podczas 24-tygodniowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania kontrolowanego placebo. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem spowodowała znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo. Po dokonaniu korekty

względem placebo wartość HbA_{1c} zmniejszyła się średnio o -0,76% w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,8%.

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

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

W 52-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepienym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zastoinową niewydolnością serca (stopnia I-III wg NYHA) oceniano wpływ wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg dwa razy na dobę (n=128) w porównaniu z placebo (n=126) na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, ang. *Left-ventricular ejection fraction*). Podawanie wildagliptyny nie było związane ze zmianami czynności lewej komory lub pogorszeniem wcześniej występującej zastoinowej niewydolności serca. Ogółem występowanie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych było zrównoważone pomiędzy grupami. U pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną wystąpiło więcej zdarzeń dotyczących serca, w porównaniu z placebo. Istniały jednak dysproporcje w wyjściowych czynnikach ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych na korzyść placebo, a liczba zdarzeń była mała, co uniemożliwia sformułowanie wiążących wniosków. Wildagliptyna w 16. tygodniu powodowała znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica wynosiła 0,6%), w odniesieniu do średniej wartości wyjściowej wynoszącej 7,8%. W podgrupie z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA obniżenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo było mniejsze (różnica wynosiła 0,3%), jednak wniosek ten jest ograniczony ze względu na małą liczbę pacjentów (n=44). Częstość występowania hipoglikemii w całej populacji wynosiła 4,7% i 5,6% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo.

Przeprowadzono pięcioletnie wielośrodkowe, randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby (VERIFY) z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu oceny skuteczności wczesnego leczenia skojarzonego wildagliptyną z metforminą (N=998) w porównaniu ze standardowym leczeniem początkowym metforminą w monoterapii, po którym następowało leczenie skojarzone z wildagliptyną (grupa leczenia sekwencyjnego) (N=1 003) u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Schemat leczenia skojarzonego wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy na dobę z metforminą spowodował statystycznie i klinicznie istotne względne zmniejszenie ryzyka dla parametru „czas do potwierdzonego niepowodzenia leczenia początkowego” (wartość HbA_{1c} ≥7%) w porównaniu z monoterapią metforminą u wcześniej nieleczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 w 5-letnim okresie trwania badania (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Częstość występowania niepowodzenia terapii początkowej (wartość HbA_{1c} ≥7%) wyniosła 429 (43,6%) pacjentów w grupie leczenia skojarzonego i 614 (62,1%) pacjentów w grupie leczenia sekwencyjnego.

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

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

Tabela 8

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

Badania z monoterapią kontrolowane placebo	Średnia wyjściowa wartość HbA_{1c} (%)	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) względem wartości wyjściowych w tygodniu 24	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) w tygodniu 24 (95% CI) skorygowana o placebo
Badanie 2301: wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę (n=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Badanie 2384: wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę (n=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* p< 0,05 w porównaniu z placebo			
Badania w leczeniu skojarzonym			
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina (n=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Wildagliptyna 50 mg na dobę + glimepiryd (n=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + pioglitazon (n=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina + glimepiryd (n=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* p< 0,05 w porównaniu z placebo + produkt leczniczy porównywany (komparator)			

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Wildagliptyna w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (9,3%) i zostaje równomiernie rozmieszczona pomiędzy osocze i krwinki czerwone. Średnia objętość dystrybucji wildagliptyny w stanie stacjonarym po podaniu dożylnym (V_{ss}) wynosi 71 litrów, co wskazuje na dystrybucję poza naczynia.

Metabolizm

U ludzi znaczna część dawki wildagliptyny (69%) jest metabolizowana. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieczynny i jest on produktem hydrolizy grupy cyjanowej. Metabolit ten stanowi 57% dawki, zaś kolejnymi metabolitami są glukuronid (BQS867) oraz produkty hydrolizy amidu (4% dawki). Dane *in vitro* dotyczące mikrosomów nerki ludzkiej wskazują, iż nerka może być jednym z głównych narządów uczestniczących w hydrolizie wildagliptyny do jej głównego nieczynnego metabolitu - LAY151. Na podstawie badania *in vivo* na szczurach z niedoborem DPP-4 stwierdzono, że peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-4) częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach. Dlatego nie należy oczekiwać, by klirens metaboliczny wildagliptyny zależał od jednocześnie przyjmowanych leków będących inhibitorami i/lub induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego istnieje małe prawdopodobieństwo, by wildagliptyna miała wpływ na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych leków metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 lub CYP 3A4/5.

Eliminacja

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej ¹⁴C, około 85% dawki było wydalane z moczem, a 15% - z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalane przez nerki. Po dożylnym podaniu wildagliptyny osobom zdrowym, całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 4 l 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 nielineowość

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

Charakterystyka szczególnych grup pacjentów

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Grupy etniczne

Ograniczone dane wskazują, iż rasa nie ma 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 leku wynosiła 15 mg/kg mc. (7 razy więcej od całkowitego wpływu produktu leczniczego na organizm u ludzi, na podstawie C_{max}).

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

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

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

Badania wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka szczurów nie dostarczyły dowodów potwierdzających spowodowane wildagliptyną zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka. Toksyczne działanie na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików.

U szczurów stwierdzono większą częstość występowania falistych żeber w związku ze zmniejszeniem parametrów masy ciała matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 75 mg/kg mc. (10 razy więcej niż ekspozycja u ludzi). U królików zmniejszenie masy ciała płodu i zmiany kośćca, wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka niepowodująca tego niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9 razy więcej niż ekspozycja u ludzi). Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu produktu leczniczego w dawce ≥ 150 mg/kg mc.

Przeprowadzono dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach, którym podawano dawki do 900 mg/kg mc. (około 200 razy większe od ekspozycji u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania guzów w związku ze stosowaniem wildagliptyny. W innym dwuletnim badaniu rakotwórczość oceniano u myszy, którym podawano doustne dawki do 1000 mg/kg mc. Obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolakoraka sutków i naczyniakomięsaka krwionośnego, a dawka niepowodująca tego niekorzystnego działania wynosiła odpowiednio 500 mg/kg mc. (59 razy więcej niż ekspozycja u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16 razy więcej niż ekspozycja u ludzi). Uważa się, że zwiększona częstość występowania tych guzów u myszy nie stanowi istotnego ryzyka dla ludzi. Stwierdzono to na podstawie braku działań genotoksycznych wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku i dużej ekspozycji na produkt leczniczy, przy której obserwowano guzy.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna PH200
Laktoza
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
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

Blistry z aluminium/aluminium (OPA/Aluminium/PVC) w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 112 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 142B

02-305 Warszawa, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25964

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2022