

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Melkart, 50 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 50 mg wildagliptyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 119,59 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Białe do prawie białych, okrągłe dwuwypukłe tabletki o średnicy 8,0 mm ± 0,5 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Dorośli

Podczas stosowania w monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z lub bez metforminy), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawane w dawce 50 mg rano i 50 mg wieczorem.

Podczas stosowania w terapii dwulekowej w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny wynosi 50 mg raz na dobę podawane rano. W tej grupie pacjentów, wildagliptyna w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna od dawki 50 mg wildagliptyny raz na dobę.

Podczas stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, można rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.

Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 100 mg.

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Melkart, należy przyjąć dawkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w tym samym dniu.

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

#### Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u osób w podeszłym wieku (patrz również punkty 5.1 i 5.2).

##### *Zaburzenia nerek*

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 50$  ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD: end-stage renal disease), zalecana dawka dobową produktu leczniczego Melkart wynosi 50 mg raz na dobę (patrz również punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

##### *Zaburzenia wątroby*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Melkart nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ( $< 18$  lat). Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży ( $< 18$  lat). Brak dostępnych danych (patrz również punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Melkart można przyjmować podczas lub niezależnie od posiłku (patrz również punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ogólne

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

#### Zaburzenia nerek

Doświadczenie kliniczne u poddawanych hemodializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest ograniczone. Z tego powodu produkt leczniczy Melkart u tych pacjentów należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz również punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

#### Zaburzenia wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Melkart u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, w tym u pacjentów u których aktywność AlAT lub AspAT przed rozpoczęciem leczenia wynosiła  $>3 \times$  GGN (patrz także punkty 4.2 i 5.2).

#### Monitorowanie czynności enzymów wątrobowych

Zgłaszano rzadkie przypadki zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby). Zazwyczaj były to przypadki bezobjawowe, bez następstw klinicznych, a wyniki testów wątrobowych wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Melkart należy przeprowadzić badania czynności wątroby w celu ustalenia wartości początkowych u danego pacjenta. Podczas stosowania produktu leczniczego Melkart należy przeprowadzać badania czynności wątroby w odstępach trzymiesięcznych przez pierwszy rok stosowania tego produktu, 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 leczniczego Melkart.

U pacjentów, u których wystąpi żółtaczka lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby należy odstawić produkt leczniczy Melkart.

Po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Melkart i normalizacji wyników badań czynności wątroby, nie należy wznowiać stosowania tego produktu leczniczego.

#### Niewydolność serca

W badaniu klinicznym z zastosowaniem wildagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca stopnia I-III wg NYHA (ang. New York Heart Association) wykazano, że w porównaniu z placebo, leczenie wildagliptyną nie było związane ze zmianami czynności lewej komory ani nasileniem istniejącej wcześniej zastoinowej niewydolności serca. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną jest ograniczone i wyniki nie są rozstrzygające (patrz punkt 5.1).

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

#### Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych, zgłaszano zmiany skórne, w tym pęcherze i owrzodzenie na kończynach małych (patrz punkt 5.3). Mimo, że w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości występowania chorobowych zmian na skórze, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi.

Ponadto istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu o przypadkach pęcherzowych i złuszczeniowych zmian skórnych. Dlatego w ramach rutynowej opieki nad pacjentami z cukrzycą, zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń.

#### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie wildagliptyny związane było z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjenta o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki.

W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić wildagliptynę; jeśli potwierdzi się ostre zapalenie trzustki nie należy wznowiać stosowania wildagliptyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki w wywiadzie.

#### Hipoglikemia

Wiadomo, że pochodne sulfonilomocznika powodują hipoglikemię. U pacjentów przyjmujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem występuje ryzyko hipoglikemii. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii, należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

#### Substancje pomocnicze

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny ze stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi jest niewielkie.

Ze względu na to, że wildagliptyna nie jest substratem enzymów cytochromu P450 (CYP) i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450, jest mało prawdopodobne, aby oddziaływała z substancjami czynnymi, które są substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów.

#### Stosowanie w skojarzeniu z pioglitazonem, metforminą i gliburydem

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

#### Digoksyna (substrat P-glikoproteiny), warfaryna (substrat CYP2C9)

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

#### Stosowanie w skojarzeniu z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem lub symwastatyną

Badania interakcji lek-lek z zastosowaniem amlodypiny, ramiprylu, walsartanu i symwastatyny przeprowadzono u zdrowych osób. W badaniach tych nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

#### Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wildagliptyny u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ wildagliptyny w dużych dawkach na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Z uwagi na brak danych dotyczących ludzi, produktu leczniczego Melkart nie należy stosować w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Melkart na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci, u których występują zawroty głowy jako działania niepożądane, powinni unikać prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od całkowitej liczby 5 451 pacjentów z ekspozycją na wildagliptynę w dawce dobowej 100 mg (50 mg dwa razy na dobę) w randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów, 4 622 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 829 pacjentów otrzymywało placebo.

Działania niepożądane występujące w tych badaniach były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia i wielkością dawki dobowej. Hipoglikemię zgłaszano u pacjentów otrzymujących wildagliptynę jednocześnie z sulfonilomocznikiem i insuliną. Zgłaszano ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki po zastosowaniu wildagliptyny (patrz punkt 4.4).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami w trakcie badań z podwójnie ślepą próbą. Działania te wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględną częstością. Częstości określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu**

| <b>Klasyfikacja układów i narządów – działanie niepożądane</b> | <b>Częstość występowania</b> |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                      |                              |
| Zapalenie nosogardzieli                                        | bardzo często                |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych                             | często                       |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                     |                              |
| Hipoglikemia                                                   | niezbyt często               |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                             |                              |
| Zawroty głowy                                                  | często                       |
| Ból głowy                                                      | często                       |
| Drżenie                                                        | często                       |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                          |                              |
| Nieostre widzenie                                              | często                       |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                              |                              |
| Zaparcie                                                       | często                       |
| Nudności                                                       | często                       |
| Choroba refluksowa przełyku                                    | często                       |
| Biegunka                                                       | często                       |

|                                                                     |                |
|---------------------------------------------------------------------|----------------|
| Ból brzucha, w tym ból w nadbrzuszu                                 | często         |
| Wymioty                                                             | często         |
| Wzdęcia                                                             | niezbyt często |
| Zapalenie trzustki                                                  | rzadko         |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                         |                |
| Zapalenie wątroby                                                   | nieznana*      |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                         |                |
| Nadmierne pocenie się                                               | często         |
| Wysypka                                                             | często         |
| Świąd                                                               | często         |
| Zapalenie skóry                                                     | często         |
| Pokrzywka                                                           | niezbyt często |
| Złuszczające i pęcherzowe zmiany skórne, w tym pemfigoid pęcherzowy | nieznana*      |
| Zapalenie naczyń skóry                                              | nieznana*      |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>            |                |
| Ból stawów                                                          | często         |
| Ból mięśni                                                          | często         |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>                       |                |
| Zaburzenia erekcji                                                  | niezbyt często |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                  |                |
| Astenia                                                             | często         |
| Obrzęk obwodowy                                                     | często         |
| Uczucie zmęczenia                                                   | niezbyt często |
| Dreszcze                                                            | niezbyt często |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                        |                |
| Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby                    | niezbyt często |
| Zwiększenie masy ciała                                              | niezbyt często |

\* Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zaburzenia czynności wątroby

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

##### Obrzęk naczynioruchowy

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

##### Hipoglikemia

Hipoglikemia występowała niezbyt często, gdy wildagliptynę (0,4%) stosowano w monoterapii w porównawczych badaniach z monoterapią kontrolowanych substancją czynną lub placebo (0,2%). Nie zgłoszono ciężkich lub poważnych zdarzeń hipoglikemii. Gdy wildagliptynę stosowano w skojarzeniu z metforminą, hipoglikemia wystąpiła u 1% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu pioglitazonu hipoglikemia wystąpiła u 0,6% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu sulfonilomocznika

hipoglikemia wystąpiła u 1,2% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu sulfonilomocznika i metforminy, hipoglikemia wystąpiła u 5,1% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów przyjmujących wildagliptynę w skojarzeniu z insuliną częstość występowania hipoglikemii wyniosła 14% dla wildagliptyny i 16% dla placebo.

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

#### Postępowanie

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

Poprzez zwiększenie stężenia endogennych inkretyn wildagliptyna poprawia wrażliwość komórek beta trzustki na glukozę, co powoduje zwiększenie wydzielania insuliny zależnego od glukozy. Stosowanie wildagliptyny w dawce od 50 mg do 100 mg na dobę u pacjentów z cukrzycą typu 2 znacząco poprawiło markery czynności komórek beta, w tym HOMA- $\beta$  (ang. Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), stosunek proinsuliny do insuliny oraz wskaźniki reaktywności komórek beta na test tolerancji często podawanego posiłku. U osób bez cukrzycy (z prawidłową glikemią) wildagliptyna nie pobudza wydzielania insuliny ani nie zmniejsza stężenia glukozy.

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Ogólnie, wildagliptyna w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem lub tiazolidynodionem, poprawiała kontrolę glikemii, co wykazano na podstawie klinicznie istotnego zmniejszenia wartości HbA<sub>1c</sub> w punkcie końcowym względem wartości wyjściowych (patrz Tabela 2).

W badaniach klinicznych zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> przez wildagliptynę było silniejsze u pacjentów z większą wyjściową wartością HbA<sub>1c</sub>.

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

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

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

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

W trwającym 2 lata badaniu klinicznym wildagliptynę (50 mg dwa razy na dobę) porównywano z glimepirydem (w dawce do 6 mg/dobę; średnia dawka w czasie 2 lat: 4,6 mg) u pacjentów leczonych metforminą (średnia dawka dobową 1894 mg). Po 1 roku średnie zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> była podobna do wartości wyjściowych w obu leczonych grupach, a zmiany masy ciała i różnice w częstości hipoglikemii utrzymywały się.

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

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<sub>1c</sub> wynoszącej 8,6%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg + 1000 mg dwa razy na dobę zmniejszyła wartość HbA<sub>1c</sub> 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%, zaś wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy na dobę o -1,09%. U pacjentów z wartością wyjściową HbA<sub>1c</sub> ≥10,0% obserwowano większą redukcję HbA<sub>1c</sub>.

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

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

Przeprowadzono 24-tygodniowe, randomizowane, kontrolowanego placebo badanie z podwójnie ślepą próbą z udziałem 449 pacjentów w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu ze stałą dawką insuliny bazalnej lub gotowej

mieszanek insuliny (średnia dawka dobową 41 jednostek), z jednoczesnym stosowaniem metforminy (N=276) lub bez niej (N=173). Wildagliptyna w skojarzeniu z insuliną istotnie zmniejszała wartość HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z placebo. W całej populacji pacjentów średnie zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> w stosunku do średniej wartości wyjściowej 8,8%, skorygowane względem placebo, wyniosło -0,72%. W podgrupach pacjentów leczonych insuliną z metforminą lub bez metforminy, średnie zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> skorygowane względem placebo wyniosło odpowiednio -0,63% i -0,84%. Częstość hipoglikemii w całej populacji pacjentów wyniosła 8,4% i 7,2% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę nie odnotowano zwiększenia masy ciała (+0,2 kg), zaś u pacjentów otrzymujących placebo masa ciała zmniejszyła się (-0,7 kg).

W innym 24-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów z bardziej zaawansowaną cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny (krótka i dłuższa działająca, średnia dawka 80 IU/dobę), średnie zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> po dodaniu wildagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) do leczenia insuliną było statystycznie istotnie większe niż po zastosowaniu placebo z insuliną (0,5% w porównaniu z 0,2%). Częstość hipoglikemii w grupie wildagliptyny była mniejsza niż w grupie placebo (22,9% w porównaniu z 29,6%).

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

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<sub>1c</sub> ≥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<sub>1c</sub> ≥7%) wyniosła 429 (43,6%) pacjentów w grupie leczenia skojarzonego i 614 (62,1%) pacjentów w grupie leczenia sekwencyjnego.

#### Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

Metaanaliza niezależnie i prospektywnie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych w 37 badaniach klinicznych III i IV fazy z zastosowaniem monoterapii i leczenia skojarzonego, trwających do ponad 2 lat (średnia ekspozycja na wildagliptynę 50 tygodni, a na lek porównawczy 49 tygodni) wykazała, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zwiększonym w stosunku do leków porównawczych ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

Złożony punkt końcowy, na który składają się ocenione poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE), w tym ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu albo zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, był podobny dla wildagliptyny

i dla połączenia leku porównawczego oraz placebo (współczynnik ryzyka Mantela-Haenszela [M-H RR] wyniósł 0,82 [95% przedział ufności, 0,61-1,11]). Poważne powikłania sercowo-naczyniowe (MACE) wystąpiły u 83 spośród 9599 (0,86%) pacjentów w grupie wildagliptyny i u 85 spośród 7102 (1,20%) pacjentów w grupie otrzymującej lek porównawczy. Ocena poszczególnych składowych MACE nie wykazała zwiększonego ryzyka (podobna wartość M-H RR). Potwierdzone przypadki niewydolności serca (definiowane jako niewydolność wymagająca hospitalizacji lub pojawienie się niewydolności serca) odnotowano u 41 (0,43%) pacjentów otrzymujących wildagliptynę i u 32 (0,45%) pacjentów otrzymujących lek porównawczy przy współczynniku M-H RR 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

**Tabela 2. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności wildagliptyny w badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących monoterapii i w badaniach dotyczących leczenia skojarzonego (pierwszorzędowa miara skuteczności populacji ITT)**

| Badanie                                                                | Średnia wartość wyjściowa HbA <sub>1c</sub> (%) | Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) względem wartości wyjściowych w tygodniu 24 | Skorygowana o placebo średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> (%) w tygodniu 24 (95% CI) |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Monoterapia w badaniach kontrolowanych placebo</b>                  |                                                 |                                                                                  |                                                                                   |
| 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                                         |                                                 |                                                                                  |                                                                                   |
| <b>Badania leczenia skojarzonego</b>                                   |                                                 |                                                                                  |                                                                                   |
| Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina (N=143)              | 8,4                                             | -0,9                                                                             | -1,1*(-1,4, -0,8)                                                                 |
| Wildagliptyna 50 mg raz na dobę + glimepiryd (N=132)                   | 8,5                                             | -0,6                                                                             | -0,6*(-0,9, -0,4)                                                                 |
| Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + pioglitazon (N=136)             | 8,7                                             | -1,0                                                                             | -0,7*(-0,9, -0,4)                                                                 |
| Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina + glimepiryd (N=152) | 8,8                                             | -1,0                                                                             | -0,8*(-1,0, -0,5)                                                                 |
| *p<0,05 w porównaniu z placebo + lek porównawczy                       |                                                 |                                                                                  |                                                                                   |

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się po 1,7 godziny. Pokarm nieznacznie opóźnia czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu do 2,5 godziny, ale nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podawanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C<sub>max</sub> (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 glukuronid (BQS867) i produkt hydrolizy amidu (4% dawki). Dane in vitro z badań z zastosowaniem ludzkich mikrosomów w nerce wskazują, że nerka może być jednym z głównych narządów biorących udział w hydrolizowaniu wildagliptyny do jej głównego nieczynnego metabolitu, LAY151. Jak wykazało badanie in vivo na szczurach z niedoborem peptydazy dipeptydylowej-4 (DPP- 4), enzym ten częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana w wymiernych ilościach przy udziale enzymów CYP 450, dlatego nie przewiduje się, aby na klirens metaboliczny wildagliptyny wpływały jednocześnie przyjmowane produkty lecznicze będące inhibitorami i (lub) induktorami CYP 450. Badania in vitro wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego wpływ wildagliptyny na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 lub CYP 3A4/5, jest mało prawdopodobny.

### Eliminacja

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej  $^{14}C$ , około 85% dawki było wydalone w moczu, a 15% z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalone przez nerki. Po podaniu dożylnym zdrowym osobom całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 41 i 13 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 3 godziny.

### Liniiowość 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 poszczególnych grup 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.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

#### Grupa etniczna

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

Badanie wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodków u szczurów nie dostarczyło dowodów na zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka spowodowanych przez wildagliptynę. Toksyczne działanie na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików. U szczurów obserwowano częstsze występowanie falistych żeber w związku ze zmniejszeniem parametrów masy ciała matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 75 mg/kg mc. (10-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi). U królików zmniejszenie masy ciała płodów i zmiany kośćca wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi). Na szczurach przeprowadzono badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu produktu leczniczego w dawce  $\geq 150$  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  $\geq 5$  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  $\geq 20$  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  $\geq 80$  mg/kg mc./dobę powodowało zmiany martwicze ogona. Zmiany skórne były nieodwracalne u małp otrzymujących dawki 160 mg/kg mc./dobę podczas 4-tygodniowego okresu zdrowienia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza

Sodu stearylofumarany

Celuloza mikrokryształiczna PH102

Kroskarmeloza sodowa

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 lub 336 tabletek oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 336 (3 opakowania po 112) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA  
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25849

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

14.05.2020

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

22.02.2024