

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alikval Duo, 50 mg + 850 mg, tabletki powlekane
Alikval Duo, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Alikval Duo, 50 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku (co odpowiada 660 mg metforminy).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 93,5 mg laktozy.

Alikval Duo, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku (co odpowiada 780 mg metforminy).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 110 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Alikval Duo, 50 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Żółte, podłużne, owalne tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie i z napisem "VA" po drugiej stronie. Średnica tabletki: $19,4 \pm 0,5$ mm.

Linia podziału na tabletkce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

Alikval Duo, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

Ciemnożółte, podłużne, owalne tabletki powlekane z linią podziału pomiędzy literami "V" i "B" po jednej stronie i z linią podziału po drugiej stronie.

Średnica tabletki: $21,1 \pm 0,5$ mm.

Linia podziału na tabletkce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu metforminy chlorowodoru w monoterapii.
- u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminy chlorowodorkiem, w postaci oddzielnych tabletek.
- 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 z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ ml/min)

Dawkę produktu leczniczego Alikval Duo w leczeniu przeciwcukrzycowym należy ustalać indywidualnie, na podstawie aktualnego schematu leczenia pacjenta, skuteczności i tolerancji terapii, nie przekraczając maksymalnej zalecanej dawki dobowej wynoszącej 100 mg wildagliptyny. Leczenie produktem leczniczym Alikval Duo można rozpoczynać od dawek 50 mg + 850 mg lub 50 mg + 1000 mg podawanych dwa razy na dobę, stosując jedną tabletkę rano i jedną wieczorem.

- U pacjentów, u których glikemia nie jest wystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii:

Dawka początkowa produktu leczniczego Alikval Duo powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce aktualnie przyjmowanej przez pacjenta.

- U pacjentów wcześniej stosujących jednocześnie wildagliptynę i metforminę w oddzielnych tabletkach:

Podawanie produktu leczniczego Alikval Duo należy rozpoczynać od dawki wildagliptyny i metforminy aktualnie stosowanej przez pacjenta.

- U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo zastosowania dwulekowej terapii skojarzonej - metforminy z pochodną sulfonilomocznika:

Dawka produktu leczniczego Alikval Duo powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce zbliżonej do dawki aktualnie stosowanej przez pacjenta. W przypadku, gdy produkt Alikval Duo jest stosowany w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki pochodnej sulfonilomocznika.

- U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo zastosowania dwulekowej terapii skojarzonej - insuliny z metforminą w maksymalnie tolerowanej dawce:

Dawka produktu leczniczego Alikval Duo powinna zapewnić dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminy w dawce zbliżonej do dawki aktualnie przyjmowanej przez pacjenta.

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Metformina jest wydalana przez nerki, a u pacjentów w podeszłym wieku występuje skłonność do pogarszania się czynności nerek. Dlatego u osób w podeszłym wieku stosujących produkt leczniczy Alikval Duo, należy regularnie kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2 lub 3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

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

GFR ml/min	Metformina	Wildagliptyna
60-89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
45-59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg.
30-44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	
< 30	Metformina jest przeciwwskazana	

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Alikval Duo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy górną granicę normy (ULN – ang. upper limit of normal) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Alikval Duo nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alikval Duo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Przyjmowanie produktu leczniczego Alikval Duo podczas posiłku lub zaraz po posiłku może zmniejszyć objawy ze strony żołądka i jelit związane ze stosowaniem metforminy (patrz także punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek ($GFR < 30$ ml/min) (patrz punkt 4.4).
- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenie,
 - wstrząs,
 - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak:
 - niewydolność serca lub układu oddechowego,
 - niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs.
- Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).
- Ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm;
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Alikval Duo nie zastępuje insuliny u pacjentów wymagających podawania insuliny i nie należy go podawać pacjentom z cukrzycą typu 1.

Laktoza

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu“.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach

układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi ($< 7,35$), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu ($> 5 \text{ mmol/l}$) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donacyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu (patrz punkt 4.2). Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR $< 30 \text{ ml/min}$ i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wpłynąć na czynność nerek, powodować istotne zmiany hemodynamiczne lub hamować transport nerkowy i zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Alikval Duo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.8).

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw

klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alikval Duo w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Alikval Duo w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe, w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Alikval Duo. Pacjenci, u których wystąpi żółtaczka lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego Alikval Duo.

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

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń na kończynach u małp, którym podawano wildagliptynę (patrz punkt 5.3). Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszcających zmian skórnych. Dlatego też, w ramach rutynowego postępowania z pacjentami chorymi na cukrzycę, 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 pochodnej sulfonilomocznika jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Alikval Duo. Następujące dostępne informacje dotyczą każdej substancji czynnej z osobna.

Wildagliptyna

Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie podawanymi produktami leczniczymi jest niewielkie. Ponieważ wildagliptyna nie jest substratem enzymu cytochromu P (CYP) 450 i nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP 450 prawdopodobieństwo, by wildagliptyna wchodziła w interakcje z jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi- pioglitazonem, metforminą i gliburydem w skojarzeniu z wildagliptyną nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w populacji docelowej.

Badania interakcji lek-lek z digoksyną (substratem Pgp) i warfaryną (substratem CYP2C9) z udziałem zdrowych ochotników nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.

Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, które podawano zdrowym ochotnikom. W badaniach tych nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną. Nie zostało to jednak ustalone w populacji docelowej.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

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

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

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

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

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie konieczności dawkę leku przeciwcukrzycowego, należy dostosować w czasie leczenia innym produktem leczniczym i po jego odstawieniu.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które zaburzają działanie wspólnych układów transportujących zlokalizowanych w kanalikach nerkowych uczestniczących w wydalaniu metforminy przez nerki (np. inhibitory transportera kationów organicznych-2 [OCT2]/ekstruzji wielolekowej i toksyn [MATE] takie jak ranolazyna, wandetanib, dolutegrawir i cymetydyna) mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na metforminę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Alikval Duo u kobiet w ciąży. W przypadku wildagliptyny badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek. W przypadku metforminy, badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Badania na zwierzętach przeprowadzone z podawaniem wildagliptyny i metforminy nie dostarczyły dowodów na działanie teratogenne, jednak wykazały działania toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Alikval Duo nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie zarówno metforminy, jak i wildagliptyny do mleka. Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka ludzkiego, jednak metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Z uwagi na możliwe ryzyko wystąpienia hipoglikemii wywołanej metforminą u noworodka, jak również brak danych dotyczących stosowania wildagliptyny u ludzi, produktu leczniczego Alikval Duo nie stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Alikval Duo 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 uzyskano od łącznej liczby 6 197 pacjentów z ekspozycją na wildagliptynę/metforminę w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo. 3 698 spośród tych pacjentów otrzymało wildagliptynę/metforminę, a 2 499 pacjentów otrzymało placebo/metforminę.

Nie przeprowadzono badań klinicznych terapeutycznych z zastosowaniem wildagliptyny/metforminy. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy wildagliptyną/metforminą a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy (patrz punkt 5.2).

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. Stosowanie wildagliptyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia trzustki. Po zastosowaniu metforminy zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali wildagliptynę w badaniach z podwójnie ślełą próbą w monoterapii lub w terapii dodanej, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: 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 ($< 1/10\,000$), częstość 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.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę i metforminę (jako poszczególne składniki osobno lub jako produkt złożony o ustalonej dawce) lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów – działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	często
Zapalenie nosogardzieli	często

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia	niezbyt często
Utrata apetytu	niezbyt często
Zmniejszenie wchłaniania witaminy B ₁₂ i kwasica mleczanowa	bardzo rzadko*
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	często
Ból głowy	często
Drżenie	często
Metaliczny posmak w ustach	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	często
Biegunka	często
Nudności	często
Choroba refluksowa przełyku	często
Wzdęcia	często
Zaparcie	często
Ból brzucha, w tym ból w nadbrzuszu	często
Zapalenie trzustki	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zapalenie wątroby	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nadmierne pocenie się	często
Świąd	często
Wysypka	często
Zapalenie skóry	często
Rumień	niezbyt często
Pokrzywka	niezbyt często
Złuszczające i pęcherzowe zmiany skórne, w tym pemfigoid pęcherzowy	nieznana †
Zapalenie naczyń skóry	nieznana †
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból stawów	często
Ból mięśni	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Astenia	często
Uczucie zmęczenia	niezbyt często
Dreszcze	niezbyt często
Obrzęk obwodowy	niezbyt często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby	niezbyt często
* Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów, którzy otrzymali metforminę w monoterapii i których nie obserwowano u pacjentów otrzymujących wildagliptynę+metforminę jako produkt złożony o ustalonej dawce. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy odnieść się do charakterystyki produktu leczniczego dla metforminy. † Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Wildagliptyna

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny 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 produkt leczniczy stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, 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 niepostępujące i niezwiązane z cholestazą ani żółtaczką.

Obrzęk naczynioruchowy

Podczas przyjmowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, występujące z częstością podobną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych objawów zgłaszano, gdy wildagliptynę podawano w skojarzeniu z inhibitorem ACE. Większość zdarzeń miała charakter łagodny 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.

Metformina

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12

U pacjentów leczonych przewlekle metforminą bardzo rzadko obserwowano zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. Należy wziąć pod uwagę te działania jako czynnik etiologiczny ewentualnej niedokrwistości megaloblastycznej.

Czynność wątroby

Zgłaszano pojedyncze przypadki nieprawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby lub zapalenia wątroby, które ustępowały po przerwaniu leczenia metforminą.

Zaburzenia żołądka i jelit

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit występują najczęściej w czasie rozpoczynania leczenia i w większości przypadków ustępują spontanicznie. W celu zapobiegania ich występowaniu, zaleca się przyjmowanie metforminy 2 razy na dobę podczas posiłków lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może także poprawić tolerancję leczenia przez układ pokarmowy.

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

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Alikval Duo.

Wildagliptyna

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 dawkowaniu badanego produktu leczniczego bez konieczności leczenia.

Metformina

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia wymagającym hospitalizacji.

Postępowanie

Najskuteczniejszą metodą usunięcia metforminy z ustroju jest hemodializa. Jednak wildagliptyny nie można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy, natomiast jej główny metabolit będący produktem hydrolizy (LAY 151) może być usuwany z organizmu podczas hemodializy. Zaleca się leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, złożone leki doustne, zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD08

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Wildagliptyna

Wildagliptyna działa głównie poprzez hamowanie aktywności DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za rozpad inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu-1) i GIP (zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego).

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (zależnego od glukozy polipeptydu insulinotropowego), zarówno na czczo jak i po posiłku.

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.

Metformina

Metformina jest biguanidem o działaniu przeciwcukrzycowym, zmniejszającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dlatego nie wywołuje hipoglikemii ani nie wpływa na zwiększenie masy ciała.

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

- zmniejszając wątrobowe wytwarzanie glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy;
- w mięśniach, poprzez niewielkie zwiększenie wrażliwości na insulinę, poprawiając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie;
- opóźniając jelitowe wchłanianie glukozy.

Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu oraz zwiększa zdolności transportowe specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina działa korzystnie na metabolizm lipidów. Potwierdzają to wyniki średnio- i długoterminowych kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem dawek terapeutycznych: metformina zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów w surowicy.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu UKPDS (*ang. UK Prospective Diabetes Study*) wykazano długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą, leczonych metforminą po niepowodzeniu leczenia samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wszelkich powikłań związanych z cukrzycą, w grupie metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z leczeniem samą dietą (43,3 zdarzenia/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodną sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu związanego z cukrzycą: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodną sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wildagliptyna dołączona do schematu leczenia u pacjentów bez zadowalającej kontroli glikemii pomimo monoterapii metforminą spowodowała dodatkową, statystycznie istotną średnią redukcję HbA1c po 6 miesiącach leczenia w porównaniu z placebo (różnica pomiędzy grupami od -0,7% do -1,1% odpowiednio dla wildagliptyny w dawce 50 mg i 100 mg). Odsetek pacjentów z redukcją HbA1c $\geq 0,7\%$ względem wartości wyjściowych był statystycznie istotnie większy w obu grupach otrzymujących wildagliptynę i metforminę (odpowiednio 46% i 60%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących metforminę i placebo (20%).

W 24-tygodniowym badaniu wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z pioglitazonem (30 mg raz na dobę) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (średnia dawka dobową wynosiła 2020 mg). Średnia redukcja HbA1c od wartości wyjściowej wynoszącej 8,4% wynosiła -0,9% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i -1,0% w przypadku stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą. Średnie zwiększenie masy ciała wynoszące +1,9 kg obserwowano u pacjentów

otrzymujących pioglitazon w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do +0,3 kg u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

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

W badaniu klinicznym, trwającym 52 tygodnie, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z gliklazydem (średnia dawka dobową wynosiła 229,5 mg) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (wyjściowa dawka metforminy wynosiła 1928 mg/dobę). Po 1 roku zmniejszenie wartości HbA_{1c} wyniosło średnio -0,81% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,4%) oraz -0,85% w przypadku stosowania gliklazydu w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA_{1c} wynosiła 8,5%). Nie wykazano statystycznie przewagi jednego leczenia nad drugim (95% CI -0,11 – 0,20). Zmiana masy ciała w przypadku stosowania wildagliptyny wynosiła +0,1 kg w porównaniu ze zwiększeniem masy ciała wynoszącym +1,4 kg w przypadku stosowania 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%, Alikval Duo w dawce 50 mg + 1000 mg dwa razy na dobę zmniejszyła wartość HbA_{1c} o -1,82%, Alikval Duo w dawce 50 mg + 500 mg dwa razy na dobę o -1,61%, metformina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę o -1,36%, natomiast wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy na dobę o -1,09%. U pacjentów z wartością wyjściową HbA_{1c} ≥ 10,0% obserwowano większą redukcję HbA_{1c}.

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 zaślepiętego badania kontrolowanego placebo. Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą i glimepirydem spowodowała znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo. Po dokonaniu korekty względem placebo wartość HbA_{1c} zmniejszyła się średnio o -0,76% w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,8%.

Przeprowadzono pięcioletnie wieloośrodkowe, 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 $HbA_{1c} \geq 7\%$) 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 $HbA_{1c} \geq 7\%$) wyniosła 429 (43,6%) pacjentów w grupie leczenia skojarzonego i 614 (62,1%) pacjentów w grupie leczenia sekwencyjnego.

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

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

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).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego

zawierającego wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Alikval Duo

Wchłanianie

Wykazano biorównoważność pomiędzy produktem Alikval Duo w trzech dawkach (50 mg + 500 mg, 50 mg + 850 mg i 50 mg + 1000 mg) a połączeniem tabletek wildagliptyny z metforminy chlorowodorkiem w analogicznych dawkach.

Pokarm nie wpływa na zakres i tempo wchłaniania wildagliptyny z produktu leczniczego Alikval Duo. Zakres i szybkość wchłaniania metforminy z produktu leczniczego Alikval Duo 50 mg + 1000 mg były zmniejszone, gdy produkt leczniczy podawano z pokarmem, co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu wartości C_{max} o 26%, AUC o 7% i opóźnieniu czasu T_{max} (2 do 4 h).

Poniższe informacje odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego Alikval Duo.

Wildagliptyna

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). Podawanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie C_{max} (19%) w porównaniu z dawkowaniem na czczo. Jednak nasilenie tych zmian nie ma znaczenia klinicznego, więc wildagliptynę można podawać jednocześnie z pokarmem lub bez pokarmu. Całkowita biodostępność wynosi 85%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

U ludzi znaczna część dawki wildagliptyny, 69%, jest metabolizowana. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i jest on produktem hydrolizy grupy cyjanowej. Metabolit ten stanowi 57% dawki, a kolejnym metabolitem jest produkt hydrolizy amidu (4% dawki). 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 należy oczekiwać, że klirens metaboliczny wildagliptyny nie będzie zależał od jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych 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 produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4/5.

Eliminacja

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej ^{14}C , około 85% dawki było wydalane z moczem, a 15% - z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalane przez nerki. Po dożylnym podaniu wildagliptyny osobom zdrowym, całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 4l i 13 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 3 godziny.

Liniowość lub nieliniowość

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

Charakterystyka pacjentów

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

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

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh A-C) nie występowały klinicznie istotne zmiany (maksimum ~30%) w ekspozycji na wildagliptynę.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, całkowity wpływ wildagliptyny na organizm zwiększał się ($C_{\max}$ 8-66%; AUC 32-134%), a całkowity klirens ogólnoustrojowy był mniejszy w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Grupy etniczne: Ograniczone dane wskazują, iż rasa nie ma znacznego wpływu na farmakokinetykę wildagliptyny.

Metformina

Wchłanianie

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

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy jest wysycalna i niepełna. Uznaje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. Po podaniu zazwyczaj stosowanych

dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęte są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekraczało 4 µg/ml, nawet po podaniu maksymalnych dawek.

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

Dystrybucja

Metformina w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metformina przenika do erytrocytów. Średnie wartości objętości dystrybucji (V_d) wahały się od 63 do 276 litrów.

Metabolizm

Metformina jest wydalana w postaci niezmienionej z moczem. U ludzi nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy.

Eliminacja

Metformina jest wydalana na drodze wydzielania nerkowego. Klirens nerkowy metforminy przekracza 400 ml/min, co wskazuje na wydalanie metforminy drogą przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnej dawki produktu leczniczego, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 h. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, a zatem okres półtrwania w fazie eliminacji ulega wydłużeniu, powodując zwiększenie stężenia metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Połączenie substancji czynnych w produkcie leczniczym Alikval Duo było przedmiotem badań na zwierzętach trwających do 13 tygodni. Nie stwierdzono nowych działań toksycznych związanych z podawaniem tych substancji w postaci produktu złożonego. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych osobno dla wildagliptyny i metforminy.

Wildagliptyna

U psów obserwowano opóźnienia wewnątrzsercowego przewodzenia impulsów, a dawka po podaniu której nie występowało takie działanie leku wynosiła 15 mg/kg mc. (7 razy więcej od całkowitego wpływu produktu leczniczego na organizm u ludzi, na podstawie C_{max}).

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

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

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

Badania wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka szczurów nie dostarczyły dowodów potwierdzających zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka spowodowane wildagliptyną. Toksyczne działanie na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików. U szczurów stwierdzono większą częstość występowania falistych żeber w związku ze zmniejszeniem parametrów masy ciała matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 75 mg/kg mc. (10 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi). U królików, zmniejszenie masy ciała płodu i zmiany kośćca wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka nie powodująca tego niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9 razy więcej niż całkowity wpływ produktu leczniczego na organizm u ludzi). Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu produktu leczniczego w dawce ≥ 150 mg/kg mc.

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

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

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza

Laktoza

Celuloza mikrokryształiczna, typ 102

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarany

Powlekana otoczka

Hypromeloza typ 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC zawierające 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112, 120, 140, 150, 168 i 180 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

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

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38

1106 Budapeszt

Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alikval Duo, 50 mg + 850 mg, pozwolenie nr: 27083

Alikval Duo, 50 mg + 1000 mg, pozwolenia nr: 27084

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.05.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

3.11.2023

Szczegółowe informacje dotyczące tego produktu leczniczego są dostępne na stronie Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>