

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vildagliptin Olpha, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg wildagliptyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 96 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, okrągła, płaska tabletka o ściętych krawędziach, niepowlekana tabletka, z wytłoczonym oznaczeniem „L 45” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie (przybliżony wymiar 8 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 te produkty lecznicze nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii (dostępne dane o różnych terapiach skojarzonych, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem.

Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę.

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

Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg.

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Vildagliptin Olpha, należy ją przyjąć tak szybko jak tylko pacjent sobie o niej przypomni. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu.

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

Dodatkowe informacje o szczególnych populacjach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Vildagliptin Olpha u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przed zastosowaniem leczenia była ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*, ULN) (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Vildagliptin Olpha nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku (< 18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vildagliptin Olpha u dzieci i młodzieży w wieku (< 18 lat). Dane nie są dostępne (patrz również punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Vildagliptin Olpha można podawać podczas posiłku lub bez posiłku (patrz także punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Vildagliptin Olpha nie jest produktem zastępującym insulinę u pacjentów wymagających podawania insuliny. Produktu leczniczego Vildagliptin Olpha nie należy podawać pacjentom z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki testów czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Testy czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Vildagliptin Olpha w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Vildagliptin Olpha w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie testy czynnościowe wątroby, w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia (zaburzeń). W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Vildagliptin Olpha.

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

Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Vildagliptin Olpha i uzyskaniu prawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Vildagliptin Olpha.

Niewydolność serca

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

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

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych na małpach zgłaszano zmiany chorobowe skóry kończyn, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń (patrz punkt 5.3). Mimo, iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi.

Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszcających zmian skórnych.

Dlatego też, w ramach rutynowej opieki pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń.

Ostre zapalenie trzustki

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

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

Hipoglikemia

Znanym działaniem sulfonilomoczników jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwość oddziaływania wildagliptyny z równocześnie podawanymi produktami leczniczymi jest mało prawdopodobna. 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.

Stosowanie w skojarzeniu z pioglitazonem, metforminą i gliburydem

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

Digoksyna (substrat Pgp), warfaryna (substrat CYP2C9)

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

Stosowanie w skojarzeniu z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem lub symwastatyną

Przeprowadzono badania interakcji lek-lek z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, które podawano zdrowym ochotnikom. W badaniach tych nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania wildagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi, produktu leczniczego Vildagliptin Olpha nie wolno stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Vildagliptin Olpha na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od 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

Poniżej, w odniesieniu do każdego wskazania, wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w podwójnie zaślepienych badaniach w monoterapii i w leczeniu skojarzonym - według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Klasyfikacja układów i narządów – działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia	Niezbyt często

Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Często
Ból głowy	Często
Drżenie	Często
Zaburzenia oka	
Nieostre widzenie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	
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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zapalenie wątroby	Częstość nieznana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nadmierne pocenie się	Często
Wysypka	Często
Świąd	Często
Zapalenie skóry	Często
Pokrzywka	Niezbyt często
Złuszczające i pęcherzowe zmiany skórne, w tym pemfigoid pęcherzowy	Częstość nieznana*
Zapalenie naczyń skóry	Częstość nieznana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból stawów	Często
Ból mięśni	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Astenia	Często
Obrzęk obwodowy	Często
Uczucie zmęczenia	Niezbyt często
Dreszcze	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	
Nieprawidłowe wyniki testów 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 testów 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Objawy

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4), kod ATC: A10BH02

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Wildagliptyna, gdy była stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem lub tiazolidynodionem, na ogół poprawiała kontrolę glikemii. Wykazano to na podstawie klinicznie istotnej redukcji HbA_{1c} w punkcie końcowym względem wartości wyjściowych (patrz Tabela 2).

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

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

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

W badaniu klinicznym, trwającym 2 lata, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z gliklazidem (w dawce do 320 mg/dobę). Po dwóch latach, średnia redukcja HbA_{1c} od wartości wyjściowej HbA_{1c} wynoszącej 8,6 % wynosiła -0,5 % dla wildagliptyny i -0,6 % dla gliklazidu. Statystyczne założenia non-inferiority nie zostały osiągnięte. Stosowanie wildagliptyny kojarzono z mniejszą ilością zdarzeń hipoglikemii (0,7 %) niż podczas stosowania gliklazidu (1,7 %).

W 24-tygodniowym badaniu wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z pioglitazonem (30 mg raz na dobę) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (średnia dawka dobową wynosiła 2020 mg). Średnia redukcja HbA_{1c} 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 1 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 gliklazidem (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 gliklazidu 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 gliklazidu.

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

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

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

Przeprowadzono 24-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione 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 %).

W 52-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zastoinową niewydolnością serca (stopnia I-III wg NYHA) oceniano wpływ wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg dwa razy na dobę (n=128)

w porównaniu z placebo (n=126) na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, ang. *Left-ventricular ejection fraction*).

Podawanie wildagliptyny nie było związane ze zmianami czynności lewej komory lub pogorszeniem wcześniej występującej zastoinowej niewydolności serca. Ogółem występowanie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych było zrównoważone pomiędzy grupami. U pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną wystąpiło więcej zdarzeń dotyczących serca, w porównaniu z placebo. Istniały jednak dysproporcje w wyjściowych czynnikach ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych na korzyść placebo, a liczba zdarzeń była mała, co uniemożliwia sformułowanie wiążących wniosków. Wildagliptyna powodowała znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica wynosiła 0,6 %) w odniesieniu do średniej wartości wyjściowej wynoszącej 7,8 % w 16 tygodniu. W podgrupie z niewydolnością serca stopnia III zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo było mniejsze (różnica wynosiła 0,3 %), jednak wniosek ten jest ograniczony ze względu na małą liczbę pacjentów (n=44). Częstość występowania hipoglikemii w całej populacji wynosiła 4,7 % i 5,6 % odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo.

Przeprowadzono pięcioletnie 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.

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 ocenianych ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) obejmujących ostry zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych był podobny dla wildagliptyny w porównaniu z czynnym lekiem porównawczym oraz placebo [współczynnik ryzyka Mantel-Haenszela (M-H RR) wyniósł 0,82 (95 % CI 0,61-1,11)]. MACE wystąpiło u 83 z 9 599 (0,86 %) pacjentów leczonych wildagliptyną oraz u 85 z 7 102 (1,20 %) pacjentów otrzymujących lek porównawczy. Ocena każdego z poszczególnych elementów MACE nie wykazała zwiększonego ryzyka (podobny M-H RR). Zdarzenia potwierdzonej niewydolności serca (HF) definiowane jako HF wymagająca hospitalizacji lub nowy przypadek HF były zgłaszane u 41 (0,43 %) pacjentów leczonych wildagliptyną i u 32 (0,45 %) pacjentów otrzymujących produkt porównawczy, a M-H RR wyniósł 1,08 (95 % CI 0,68-1,70).

Tabela 2 Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności wildagliptyny w badaniach kontrolowanych placebo w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym (populacja ITT w celu oceny pierwszorzędowej skuteczności)

Badania z monoterapią kontrolowane placebo	Średnia wyjściowa wartość HbA_{1c} (%)	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) względem wartości wyjściowych w tygodniu 24	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) w tygodniu 24 (95 % CI) skorygowana o placebo
--	--	---	---

Badanie 2301: Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę (n=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Badanie 2384: Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę (n=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 w porównaniu z placebo			
Badania w leczeniu skojarzonym			
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina (n=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Wildagliptyna 50 mg na dobę + glimepiryd (n=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + pioglitazon (n=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina + glimepiryd (n=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 w porównaniu z placebo + lek porównawczy			

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu występują po 1,7 h. Spożycie pokarmu opóźnia czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu nieznacznie- do 2,5 h, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (19 %). Jednak nasilenie tych zmian nie ma znaczenia klinicznego, więc produkt Wildagliptin Olpha 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 glukuronid (BQS867) oraz produkty hydrolizy amidu (4 % dawki). Dane *in vitro* dotyczące mikrosomów w nerce człowieka sugerują, iż nerka może być jednym z głównych narządów, przyczyniających się do hydrolizy wildagliptyny do jej głównego nieczynnego metabolitu - LAY151. Na podstawie badania *in vivo* na szczurach z niedoborem DPP-4 stwierdzono, że peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-4) częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach. Dlatego nie należy oczekiwać, by klirens metaboliczny wildagliptyny zależał od jednocześnie przyjmowanych leków będących inhibitorami lub induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego istnieje małe prawdopodobieństwo, by wildagliptyna miała wpływ na klirens metaboliczny

jednocześnie przyjmowanych leków metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 lub CYP 3A4/5.

Eliminacja

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej ^{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 szczególnych grup 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 70 lat) całkowite pole pod krzywą (AUC) dla wildagliptyny (w dawce 100 mg/dobę) było większe o 32 %, przy 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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Stężenia metabolitów LAY151 były ok. 2-3-krotnie większe niż u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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

Grupy etniczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Badania wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka szczurów nie dostarczyły dowodów potwierdzających 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 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe z folii (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) formowanej na zimno.
Produkt leczniczy dostępny w opakowaniach zawierających 28, 30, 56, 60 lub 90 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

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaive, Olaines novads, LV-2114,
Łotwa
E-mail: Olpha.poland.pv@insuvia.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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