

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viglita, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg wildagliptyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 136 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe do prawie białych, marmurkowane, okrągłe tabletki o średnicy $8,00 \pm 0,5$ mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z lub bez metforminy), zalecana dawka dobowe wildagliptyny to 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 Viglita, 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 (w 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 Viglita to 50 mg raz na dobę (patrz także punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wildagliptyny nie należy stosować 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 (ang. upper limit of normal - ULN) (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Viglita nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Viglita u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Brak dostępnych danych (patrz również punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Viglita można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłku (patrz także punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Viglita nie jest środkiem zastępującym insulinę u pacjentów wymagających podawania insuliny. Produktu leczniczego Viglita 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 Viglita u tych pacjentów (patrz również punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Viglita 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 również punkty 4.2 i 5.2).

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

Rzadko zgłaszano zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby). W tych przypadkach, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki badań czynności wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Badania czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia wildagliptyną w celu ustalenia wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia wildagliptyną w odstępach trzymiesięcznych w pierwszym roku leczenia, a następnie okresowo. U pacjentów, u których nastąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy wykonać powtórnie badanie czynności wątroby, w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku, a kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się zwiększonej aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy większej od ULN, zaleca się przerwanie leczenia wildagliptyną.

Pacjenci, u których wystąpi żółtaczkę lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie wildagliptyny.

Po przerwaniu leczenia wildagliptyną i uzyskaniu prawidłowych wyników badań czynności wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia wildagliptyną.

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 (ang. congestive heart failure – CHF), 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 przeprowadzonych 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 do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszczących 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

Wiadomo, że pochodne sulfonilomocznika powodują hipoglikemię. 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

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować

tego leku.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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.

Stosowanie w skojarzeniu z pioglitazonem, metforminą i gliburydem

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

Digoksylna (substrat P-glikoproteiny), 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

Badania interakcji lekowych z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem i symwastatyną, przeprowadzono u zdrowych ochotników. W tych badaniach nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po jednoczesnym podaniu tych leków z wildagliptyną.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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, wildagliptyny nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy jako działanie niepożądane powinni unikać prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od łącznie 5451 pacjentów przyjmujących wildagliptynę w dawce dobowej 100 mg (50 mg dwa razy na dobę) w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów, 4622 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 ekspozycji 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 zaślepionych badaniach w monoterapii i w leczeniu skojarzonym - według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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	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	nieznana*
Zapalenie naczyń skóry	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 prób czynnościowych wątroby	niezbyt często
Zwiększenie masy ciała	niezbyt często
* Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko zgłaszano zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby). W tych przypadkach, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki badań czynności 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 $\geq 3x$ ULN (stwierdzona w co najmniej 2 kolejnych oznaczeniach lub podczas 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 w wszystkich porównywanych leków. Te zwiększenia aktywności aminotransferaz były zazwyczaj bezobjawowe, z natury niepostępujące i niezwiązane z cholestazą lub żółtaczką.

Obrzęk naczynioruchowy

Podczas stosowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego występujące z częstością porównywalną do grupy kontrolnej. Większy odsetek tych przypadków zgłaszano, gdy wildagliptyna stosowana była w skojarzeniu z inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitorem ACE).

Większość zdarzeń była o nasileniu łagodnym 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Objawy

Informacje o prawdopodobnych objawach przedawkowania pochodzą z badania tolerancji wildagliptyny podawanej w rosnącej dawce osobom zdrowym przez 10 dni. Po podaniu dawki 400 mg odnotowano trzy przypadki bólu mięśni oraz pojedyncze przypadki łagodnych i przemijających parestezji, gorączki, obrzęku oraz przemijającego zwiększenia aktywności lipazy. Po podaniu 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, z parestezjami w dwóch przypadkach. Wszystkie objawy i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych ustąpiły bez leczenia po odstawieniu badanego produktu leczniczego.

Postępowanie

W razie przedawkowania, zaleca się leczenie podtrzymujące. Wildagliptyny nie można usunąć metodą hemodializy. Jednak, główny metabolit powstający w procesie hydrolizy (LAY 151) można usunąć za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (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 (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo jak i po posiłku.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez zwiększenie stężenia endogennych inkretyn wildagliptyna poprawia wrażliwość komórek beta na glukozę, co skutkuje poprawą wydzielania insuliny zależnego od glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2, leczenie wildagliptyną w dawce od 50 mg 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 powoduje, że wydzielanie glukagonu jest w większym stopniu dostosowane do stężenia glukozy.

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwających maksymalnie ponad 2 lata badaniach z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo lub substancją czynną, uczestniczyło ponad 15000 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 9000 pacjentom. Ponad 5000 mężczyzn i ponad 4000 kobiet otrzymało wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę lub 100 mg na dobę. Ponad 1900 pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę lub 100 mg na dobę było w wieku ≥ 65 lat. W badaniach tych wcześniej nieleczonym pacjentom z cukrzycą typu 2, 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.

Ogólnie, wildagliptyna w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem lub tiazolidynodionem, poprawiała kontrolę glikemii. Wykazano to na podstawie klinicznie istotnego zmniejszenia wartości HbA1c w punkcie końcowym względem wartości wyjściowych (patrz tabela 2).

W badaniach klinicznych działanie wildagliptyny, polegające na zmniejszeniu HbA1c było silniejsze u pacjentów z większą wyjściową wartością HbA1c.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu trwającym 52 tygodnie, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) zmniejszała wyjściowe wartości HbA1c o -1%, a metformina (w dawce stopniowo zwiększanej do 2 g/dobę) o -1,6%. Różnica nie była istotna statystycznie. Pacjenci leczeni wildagliptyną zgłaszali znacząco rzadziej niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe w porównaniu z pacjentami leczonymi metforminą.

W 24-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu wildagliptynę (50 mg dwa razy na dobę) porównywano z rozyglitazonem (8 mg raz na dobę). Średnia redukcja HbA1c wynosiła -1,20% w przypadku stosowania wildagliptyny i -1,48% w przypadku stosowania rozyglitazonu u pacjentów ze średnimi wyjściowymi wartościami HbA1c wynoszącymi 8,7%. U pacjentów otrzymujących rozyglitazon obserwowano średni wzrost masy ciała (o +1,6 kg), podczas gdy u pacjentów otrzymujących wildagliptynę nie zaobserwowano zwiększenia masy ciała (-0,3 kg). Częstość występowania obręzków obwodowych była mniejsza w grupie otrzymującej wildagliptynę niż w grupie otrzymującej rozyglitazon (odpowiednio 2,1% w porównaniu do 4,1%).

W badaniu klinicznym, trwającym 2 lata, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z gliklazydem (do 320 mg/dobę). Po dwóch latach, średnie zmniejszenie HbA1c od wartości wyjściowej 8,6% wynosiło -0,5% dla wildagliptyny i -0,6% dla gliklazydu. Statystyczne założenia non-inferiority nie zostały osiągnięte. Stosowanie wildagliptyny wiązało się z mniejszą ilością zdarzeń hipoglikemii (0,7%) niż podczas stosowania gliklazydu (1,7%).

W 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: 2020 mg). Średnie zmniejszenie HbA1c od wartości wyjściowej

8,4% wynosiło -0,9% gdy wildagliptynę dodano do metforminy i -1,0% gdy do metforminy dodano pioglitazon. Średnie zwiększenie masy ciała o +1,9 kg obserwowano u pacjentów otrzymujących pioglitazon dodany do metforminy w porównaniu z +0,3 kg u pacjentów otrzymujących wildagliptynę dodaną do metforminy.

W badaniu klinicznym, trwającym 2 lata, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z glimepirydem (do 6 mg/dobę – średnia dawka w czasie 2 lat: 4,6 mg) u pacjentów leczonych metforminą (średnia dawka dobową: 1894 mg). Po 1 roku średnie zmniejszenie HbA1c od wartości wyjściowej 7,3% wynosiło -0,4%, gdy wildagliptynę dodano do metforminy i -0,5%, gdy do metforminy dodano glimepiryd. Zmiana masy ciała podczas stosowania wildagliptyny wynosiła -0,2 kg w porównaniu z +1,6 kg podczas stosowania glimepirydu. Częstość występowania hipoglikemii była znacznie mniejsza w grupie wildagliptyny (1,7%) niż w grupie glimepirydu (16,2%). W punkcie końcowym badania (2 lata) wartość HbA1c była podobna do wartości wyjściowych w obu leczonych grupach, a zmiany masy ciała i różnice w częstości występowania hipoglikemii utrzymywały się.

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym, wildagliptynę (50 mg dwa razy na dobę) porównywano z gliklazydem (średnia dawka dobową: 229,5 mg) u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy (początkowa dawka metforminy – 1928 mg/dobę). Po 1 roku zmniejszenie wartości HbA1c wyniosło średnio 0,81% podczas stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA1c 8,4%) oraz 0,85% podczas stosowania gliklazydu w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA1c 8,5%). Nie wykazano statystycznie istotnej przewagi żadnej z terapii (95% CI -0,11 – 0,20). Zmiana masy ciała podczas stosowania wildagliptyny wynosiła +0,1 kg w porównaniu ze zwiększeniem masy ciała wynoszącym +1,4 kg w przypadku stosowania gliklazydu.

W 24-tygodniowym badaniu klinicznym, oceniano skuteczność produktu złożonego zawierającego wildagliptynę i metforminę (dawka zwiększana stopniowo do 50 mg+500 mg dwa razy na dobę lub 50 mg+1000 mg dwa razy na dobę) w terapii początkowej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu. W stosunku do wartości wyjściowej HbA1c 8,6%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg+1000 mg dwa razy na dobę zmniejszyła wartość HbA1c o -1,82%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg+500 mg dwa razy na dobę o -1,61%, metformina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę o -1,36%, natomiast wildagliptyna w dawce 50 mg dwa razy na dobę o -1,09%. U pacjentów z wartością wyjściową HbA1c $\geq 10,0\%$ obserwowano większą redukcję HbA1c.

W 24-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu oceniano wyniki leczenia wildagliptyną w dawce 50 mg raz na dobę w porównaniu z placebo u 515 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z umiarkowanymi (n=294) lub ciężkimi (n=221) zaburzeniami czynności nerek. Odpowiednio u 68,8% i 80,5% pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia, stosowano insulinę (w średniej dawce dobowej odpowiednio 56 oraz 51,6 jednostek). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wildagliptyna istotnie zmniejszała wartość HbA1c w porównaniu z placebo (różnica -0,53%) od średnich wartości wyjściowych 7,9%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, wildagliptyna istotnie zmniejszała HbA1c w porównaniu z placebo (różnica -0,56%) od średniej wartości wyjściowej 7,7%.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą (≥ 1500 mg na dobę) i glimepirydem (≥ 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 HbA1c w porównaniu z placebo. Po korekcie względem placebo wartość HbA1c zmniejszyła się średnio o -0,76% w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA1c wynoszącej 8,8%.

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

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 HbA1c w porównaniu z placebo. W całej populacji pacjentów średnie zmniejszenie względem średniej wyjściowej wartości HbA1c wynoszącej 8,8%, skorygowane względem placebo wyniosło -0,72%. W podgrupach pacjentów leczonych insuliną z metforminą lub bez metforminy, średnie zmniejszenie wartości HbA1c 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 odnotowano 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 HbA1c po dodaniu wildagliptyny (50 mg dwa razy na dobę) do leczenia insuliną, było statystycznie istotnie większe niż po zastosowaniu placebo z insuliną (0,5% w porównaniu do 0,2%). Częstość występowania hipoglikemii była mniejsza w grupie wildagliptyny niż w grupie placebo (22,9% w porównaniu do 29,6%).

W 52-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą 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 (ang. Left-ventricular ejection fraction - LVEF). Podawanie wildagliptyny nie było związane ze zmianami czynności lewej komory lub pogorszeniem wcześniej występującej zastoinowej niewydolności serca. Ogółem występowanie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych było zrównoważone 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 HbA1c w porównaniu z placebo (różnica 0,6%) w odniesieniu do średniej wartości wyjściowej 7,8% w 16. tygodniu. W podgrupie z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA zmniejszenie wartości HbA1c w porównaniu z placebo było mniejsze (różnica 0,3%), jednak wniosek ten jest ograniczony ze względu na małą liczbę pacjentów (n=44). Częstość występowania hipoglikemii w całej populacji wynosiła 4,7% i 5,6% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo.

Przeprowadzono pięcioletnie wielośrodkowe, randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby (VERIFY) z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu oceny skuteczności wczesnego leczenia skojarzonego wildagliptyną z metforminą (N=998) w porównaniu ze standardowym leczeniem początkowym metforminą w monoterapii, po którym następowało leczenie skojarzone z wildagliptyną (grupa leczenia sekwencyjnego) (N=1 003) u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Schemat leczenia skojarzonego wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy na dobę z metforminą spowodował statystycznie i klinicznie istotne względne zmniejszenie ryzyka dla parametru „czas do potwierdzonego niepowodzenia leczenia początkowego” (wartość HbA1c $\geq 7\%$) 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 HbA1c $\geq 7\%$) wyniosła 429 (43,6%) pacjentów w grupie leczenia skojarzonego i 614 (62,1%) pacjentów w grupie leczenia sekwencyjnego.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

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

Złożony punkt końcowy, na który składają się ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major

adverse cardiovascular events - MACE) w tym 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) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE wystąpiło u 83 z 9599 (0,86%) pacjentów leczonych wildagliptyną oraz u 85 z 7102 (1,20%) pacjentów otrzymujących lek porównawczy. Ocena każdego z poszczególnych elementów MACE nie wykazała zwiększonego ryzyka (podobny M-H RR). Zdarzenia potwierdzonej niewydolności serca (HF) definiowane jako HF wymagająca hospitalizacji lub nowy przypadek HF zostały zgłoszone u 41 (0,43%) pacjentów leczonych wildagliptyną i u 32 (0,45%) pacjentów otrzymujących lek 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)

Monoterapia w badaniach kontrolowanych placebo	Średnia wartość wyjściowa HbA1c (%)	Średnia zmiana HbA1c (%) względem wartości wyjściowych w 24. tygodniu	Skorygowana o placebo średnia zmiana HbA1c (%) w 24. tygodniu (95%CI)
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)
*w porównaniu względem placebo p<0,05			
Badania leczenia skojarzonego			
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)
*w porównaniu względem placebo + lek porównawczy p< 0,05			

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo, wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu występują po 1,7 godziny. Pokarm nieznacznie opóźnia czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu do 2,5 godziny, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (o 19%). 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 jest 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 główną drogą eliminacji wildagliptyny jest metabolizm, stanowi 69% dawki. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i jest on produktem hydrolizy grupy cyjanowej, 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 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 około 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi około 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 mężczyznami i kobietami 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) całkowita ekspozycja na wildagliptynę (100 mg raz na dobę) była większa o 32%, przy 18% zwiększeniu maksymalnego stężenia w osoczu, w porównaniu ze zdrowymi młodymi osobami (w wieku od 18 do 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 w porównaniu ze zdrowymi osobami badano u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ocenianymi w skali Child- Pugh'a (w zakresie od 6 dla zaburzeń łagodnych do 12 dla zaburzeń ciężkich). Ekspozycja na wildagliptynę po przyjęciu pojedynczej dawki przez pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zmniejszyła się (odpowiednio o 20% i 8%), natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na wildagliptynę zwiększała się o 22%. Maksymalna zmiana (zwiększenie lub zmniejszenie) wpływu wildagliptyny na organizm wynosi ~30%, co uważa się za nieistotne klinicznie. 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 przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek o różnym stopniu, określonym 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 (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-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi, na podstawie wartości C_{max}).

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

U psów obserwowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, 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 częstsze występowanie falistych żeber w związku ze zmniejszeniem parametrów masy ciała matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 75 mg/kg mc. (10-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi). U królików, zmniejszenie masy ciała 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-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi). Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu produktu leczniczego w dawce ≥ 150 mg/kg mc.

Przeprowadzono dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach, którym podawano dawki doustne do

900 mg/kg mc. (około 200 razy większe od ekspozycji u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki). Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania guzów w związku ze stosowaniem wildagliptyny. W innym dwuletnim badaniu rakotwórczość oceniano u myszy, którym podawano doustne dawki do 1000 mg/kg mc. Obserwowano zwiększoną częstość występowania gruczolakoraka sutków i naczyniakomięsaka krwionośnego, a dawka niepowodująca tego niekorzystnego działania wynosiła odpowiednio 500 mg/kg mc. (59-krotnie przekraczająca ekspozycję u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16-krotnie przekraczająca ekspozycję u ludzi). Na podstawie braku działania genotoksycznego wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku oraz dużej ekspozycji ogólnoustrojowej, przy której obserwowano guzy, nie uważa się, aby zwiększona częstość tych guzów u myszy stanowiła istotne ryzyko dla ludzi.

W 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 w przybliżeniu równa AUC u ludzi po podaniu dawki 100 mg) obserwowano jedynie powstawanie pęcherzy. Znikały one pomimo kontynuowania leczenia i nie powodowały nieprawidłowości histopatologicznych. Łuszczenie się skóry płatami, 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
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 30, 56, 60, 180 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25308

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2023