

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Melkart Duo, 50 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 660 mg metforminy).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki zawiera 93,5 mg laktozy.

#### Melkart Duo, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg wildagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru (co odpowiada 780 mg metforminy).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki zawiera 110 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

#### Melkart Duo, 50 mg + 850 mg, tabletki powlekane

Żółte, podłużne, owalne tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie i oznakowaniem „VA” po drugiej stronie. Długość tabletki:  $19,4 \pm 0,5$  mm  
Linia podziału nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

#### Melkart Duo, 50 mg + 1000 mg, tabletki powlekane

Ciemnożółte, podłużne, owalne tabletki powlekane z linią podziału między oznakowaniem „V” i „B” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Długość tabletki:  $21,1 \pm 0,5$  mm  
Linia podziału nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2:

- wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej normalizacji glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek;
- wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trójlekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u dorosłych pacjentów niewystarczająco leczonych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika;
- wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest wskazana do stosowania w skojarzeniu z insuliną (w trójlekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy regulacji glikemii u dorosłych pacjentów, u których insulina w ustalonej dawce oraz metformina w monoterapii nie zapewniają odpowiedniej normalizacji glikemii.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Dorośli z prawidłową czynnością nerek ( $GFR \geq 90$ ml/min)

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

- U pacjentów niewystarczająco leczonych pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii:  
dawka początkowa produktu leczniczego Melkart Duo powinna dostarczać 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) plus taką samą dawkę metforminy jak aktualnie przyjmowana.
- U pacjentów wcześniej stosujących jednocześnie wildagliptynę i metforminę w oddzielnych tabletkach:  
podawanie produktu leczniczego Melkart Duo należy rozpoczynać od dawki wildagliptyny i metforminy aktualnie stosowanej przez pacjenta.
- U pacjentów niewystarczająco leczonych dwuskładnikowym połączeniem metforminy z sulfonilomocznikiem:  
dawka produktu leczniczego Melkart Duo powinna dostarczać 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminę w dawce zbliżonej do dawki aktualnie przyjmowanej przez pacjenta. W przypadku, gdy produkt leczniczy Melkart Duo jest stosowany w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podawanie mniejszej dawki sulfonilomocznika.
- U pacjentów niewystarczająco leczonych z użyciem dwulekowej terapii skojarzonej insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy:  
dawka produktu leczniczego Melkart Duo powinna dostarczać 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz metforminę w dawce zbliżonej do dawki aktualnie przyjmowanej przez pacjenta.

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

### Szczególne populacje pacjentów

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

Ponieważ Metformina jest wydalana przez nerki a pacjenci w podeszłym wieku mają skłonność do pogarszania się czynności nerek, dlatego u osób w podeszłym wieku przyjmujących produkt leczniczy Melkart Duo należy regularnie kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR  $< 60$  ml/min, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Jeśli nie ma produktu leczniczego Melkart Duo o odpowiedniej mocy, należy zastosować poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Melkart Duo nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ( $< 18$  lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą u dzieci i młodzieży ( $< 18$  lat). Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa)
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy
- Ciężka niewydolność nerek (GFR  $< 30$  ml/min) (patrz punkt 4.4)

- Stany ostre, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak:
  - odwodnienie
  - ciężkie zakażenie
  - wstrząs
  - donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod (patrz punkt 4.4)
- Ostra lub przewlekła choroba, która może być przyczyną niedotlenienia tkanek, taka jak:
  - niewydolność serca lub układu oddechowego
  - niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego
  - wstrząs
- Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8)
- Ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

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

##### Ogólne

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

##### Laktoza

Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

##### Sód

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

##### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zaleca się kontakt z lekarzem.

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

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

##### Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

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

#### Czynność nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Monitorowanie enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia wildagliptyną w skojarzeniu z metforminą w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem Melkart Duo w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia (zaburzeń). W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się zaprzestanie leczenia produktem Melkart Duo. Pacjenci, u których wystąpi żółtaczką lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego Melkart Duo.

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

#### Zaburzenia skóry

Podczas nieklinicznych badań toksykologicznych zgłaszano występowanie zmian chorobowych skóry, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń na kończynach u małp, którym podawano wildagliptynę (patrz punkt 5.3). Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszczeniowych zmian skórnych. Z tego względu, w ramach rutynowego postępowania z pacjentami chorymi na cukrzycę, zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy i 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.

### Zabieg chirurgiczny

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

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

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

### Wildagliptyna

Potencjalne oddziaływanie wildagliptyny z równocześnie stosowanymi 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 produktami leczniczymi będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami tych enzymów jest niewielkie.

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

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

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

### Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

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

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

### Metformina

### Niezalecane jednoczesne stosowanie

### *Alkohol*

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

### *Środki kontrastowe zawierające jod*

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

### *Kationowe substancje czynne*

Kationowe substancje czynne wydalone w drodze wydzielania kanalikowego (np. cymetydyna) mogą wchodzić w interakcje z metforminą konkurując o dostęp do wspólnych układów transportujących zlokalizowanych w kanalikach nerkowych. W ten sposób opóźniają one wydalanie metforminy, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej. Badanie przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazało, że cymetydyna podawana w dawce 400 mg dwa razy na dobę powodowała zwiększenie układowej ekspozycji na metforminę (AUC) o 50%. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o własnościach kationowych wydalanych w mechanizmie wydzielania kanalikowego, należy rozważyć monitorowanie glikemii, dostosowanie dawki w zakresie zalecanego dawkowania i zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.4).

### *Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności podczas stosowania*

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

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

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

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

### Ciąża

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

### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie zarówno metforminy, jak i wildagliptyny do mleka. Nie wiadomo, czy wildagliptyna przenika do mleka ludzkiego, jednak metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Z uwagi na możliwe ryzyko wystąpienia hipoglikemii wywołanej

metforminą u noworodka, jak również brak danych dotyczących wildagliptyny u ludzi, wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego złożonego zawierającego wildagliptynę i metforminą na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy jako działania niepożądane, powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Nie przeprowadzono badań klinicznych nad leczniczym podawaniem produktu leczniczego złożonego zawierającego wildagliptynę i metforminę. Wykazano jednak biorównoważność pomiędzy produktem leczniczym złożonym a jednoczesnym stosowaniem wildagliptyny i metforminy (patrz punkt 5.2). Przedstawione tu dane odnoszą się do jednoczesnego podawania wildagliptyny i metforminy, gdy wildagliptynę dołączono do leczenia metforminą. Nie przeprowadzono badań z metforminą dołączoną do leczenia wildagliptyną.

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane 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 lub wielkością dawki dobowej.

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) po zastosowaniu wildagliptyny zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia.

W kontrolowanych, trwających do 24 tygodni badaniach, w których produkt leczniczy stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, częstość zwiększenia AIAT lub AspAT przekraczająca trzy lub więcej razy górną granicę normy (stwierdzona w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów lub ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła odpowiednio 0,2%, 0,3% i 0,2% dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wszystkich leków porównywanych. Te zwiększenia aktywności aminotransferaz były zazwyczaj bezobjawowe, z natury niepostępujące i niezwiązane z cholestazą ani żółtaczką.

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w podwójnie zaślepionych badaniach stosowaną w monoterapii oraz jako terapię dodatkową, według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Działania niepożądane wymienione w Tabeli 5 opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla metforminy, dostępnej w UE. 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (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 dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i metforminę w podwójnie zaślepionych badaniach (n=208)**

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

*Opis wybranych działań niepożądanych*

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których podawano 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą, nie zgłoszono żadnego przypadku przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ani w grupie otrzymującej 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą, ani w grupie otrzymującej placebo oraz metforminę.

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

W badaniach klinicznych masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę zastosowano w skojarzeniu z metforminą (odpowiednio +0,2 kg i -1,0 kg dla wildagliptyny i placebo).

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

Leczenie skojarzone z sulfonilomocznikiem

**Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy przyjmowali wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (n=157)**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Hipoglikemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy, drżenie
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Nadmierne pocenie się
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Astenia

*Opis wybranych działań niepożądanych*

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

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

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

#### Leczenie skojarzone z insuliną

**Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (n=371)**

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

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

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

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

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

#### Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład leku złożonego

#### Wildagliptyna

**Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę w monoterapii w podwójnie ślepych badaniach (n=1855)**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo rzadko	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często	Hipoglikemia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy
Niezbyt często	Ból głowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Niezbyt często	Obrzęk obwodowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Zaparcie
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często	Ból stawów

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Całkowita częstość wycofania udziału w kontrolowanych badaniach, w których stosowano produkt leczniczy w monoterapii z powodu działań niepożądanych nie była większa u pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (0,3%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) lub lek porównawczy (0,5%).

W kontrolowanych badaniach porównawczych, w których stosowano produkt leczniczy w monoterapii, hipoglikemię zgłaszano niezbyt często, u 0,4% (7 spośród 1855) pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy na dobę w porównaniu z 0,2% (2 spośród 1082) pacjentów w grupach leczonych porównawczą substancją czynną lub placebo, nie odnotowano poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, jeśli wildagliptynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę zastosowano w monoterapii (odpowiednio -0,3 kg i -1,3 kg dla wildagliptyny i placebo).

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

### *Metformina*

**Tabela 5 Działania niepożądane metforminy, składnika produktu złożonego**

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo rzadko	Zmniejszenie wchłaniania witaminy B <sub>12</sub> i kwasica mleczanowa*
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Metaliczny posmak w ustach
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby lub zapalenie wątroby**
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko	Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd i pokrzywka

\* U pacjentów leczonych przewlekle metforminą bardzo rzadko obserwowano zmniejszenie wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. Należy wziąć pod uwagę te działania jako czynnik etiologiczny ewentualnej niedokrwistości megaloblastycznej.

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

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

### Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

**Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Nieznana	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Nieznana	Zapalenie wątroby (ustępujące po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego)
	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (ustępujące po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	

Nieznana	Ból mięśni
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Nieznana	Pokrzywka
	Złuszczające i pęcherzowe zmiany skórne, w tym pemfigoid pęcherzowy

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych dotyczących przedawkowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą.

### Wildagliptyna

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

#### Objawy

Informacje o prawdopodobnych objawach przedawkowania wildagliptyny 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 stężenia lipazy. W przypadku stosowania dawki 600 mg, u jednej osoby wystąpił obrzęk stóp i dłoni oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), AspAT, stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz stężenia mioglobiny. U trzech innych osób obserwowano obrzęk stóp, w tym parestezje w dwóch przypadkach. Wszystkie objawy i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ustąpiły po odstawieniu badanego produktu leczniczego bez konieczności leczenia.

#### Metformina

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

#### Postępowanie

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

## Mechanizm działania

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

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

## Działanie farmakodynamiczne

### Wildagliptyna

Wildagliptyna działa głównie poprzez hamowanie aktywności DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za rozpad inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu-1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego).

Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie czynności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 i GIP, zarówno na czczo, jak i po posiłku.

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

Zwiększając endogenne stężenie GLP-1 wildagliptyna poprawia również wrażliwość komórek alfa na glukozę, sprawiając, że wydzielanie glukagonu jest w większym stopniu dostosowane do stężenia glukozy.

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

W czasie leczenia wildagliptyną nie zaobserwowano wpływu zwiększonego stężenia GLP-1 na opóźnianie opróżniania żołądkowego.

### Metformina

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

Metformina może wywierać działanie zmniejszające stężenie glukozy poprzez trzy mechanizmy:

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

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

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

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W 24-tygodniowym badaniu wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z pioglitazonem (30 mg raz na dobę) u pacjentów niewystarczająco leczonych za pomocą metforminy (średnia dawka dobową wynosiła 2020 mg). Średnia redukcja HbA1c od wartości wyjściowej wynoszącej 8,4% wynosiła -0,9% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i -1,0% w przypadku stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą. Średnie zwiększenie masy ciała wynoszące +1,9 kg obserwowano u pacjentów otrzymujących pioglitazon w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do +0,3 kg u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

W badaniu klinicznym trwającym 2 lata, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z glimepirydem (w dawce do 6 mg/dobę – średnia dawka w czasie 2 lat wynosiła 4,6 mg) u pacjentów leczonych metforminą (średnia dawka dobową wynosiła 1894 mg). Po 1 roku średnie redukcje HbA1c od wartości wyjściowej HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c wyniosło średnio 0,81% w przypadku

stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA1c wynosiła 8,4%) oraz 0,85% w przypadku stosowania gliklazydu w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA1c wynosiła 8,5%). Nie wykazano statystycznie przewagi jednego leczenia nad drugim (95% CI -0,11 – 0,20). Zmiana masy ciała w przypadku stosowania wildagliptyny wynosiła +0,1 kg w porównaniu ze zwiększeniem masy ciała wynoszącym +1,4 kg w przypadku stosowania gliklazydu.

W badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie, oceniano skuteczność leczenia produktem złożonym zawierającym wildagliptynę i metforminę (dawka była zwiększana stopniowo do 50 mg+500 mg dwa razy na dobę lub 50 mg+1000 mg dwa razy na dobę) w terapii początkowej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu. W stosunku do wartości wyjściowej 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.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z metforminą (w dawce  $\geq 1500$  mg na dobę) i glimepirydem (w dawce  $\geq 4$  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 dokonaniu korekty 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 (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 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 jednoczesnym stosowaniem metforminy lub bez jej stosowania, 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 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 HbA1c po dodaniu wildagliptyny (w dawce 50 mg dwa razy na dobę) do leczenia insuliną, było statystycznie istotnie większe niż po zastosowaniu placebo z insuliną (0,5% w porównaniu do 0,2%). Częstość występowania hipoglikemii była mniejsza w grupie wildagliptyny niż w grupie placebo (22,9% w porównaniu do 29,6%).

#### Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

W przeprowadzonej meta-analizie niezależnie i prospektywnie oceniającej występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w 37 badaniach klinicznych fazy III i IV z monoterapią i leczeniem skojarzonym, trwających do ponad 2 lat (średni czas ekspozycji wyniósł 50 tygodni dla wildagliptyny i 49 tygodni dla produktów porównawczych) wykazano, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu do leków porównawczych. Punkt końcowy złożony z ocenionych ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) obejmujących ostry zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych był podobny dla wildagliptyny w porównaniu z czynnym lekiem porównawczym oraz placebo [współczynnik ryzyka Mantel-Haenszela (M-H RR) wyniósł 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE wystąpiło u 83 z 9 599 (0,86%) pacjentów leczonych wildagliptyną oraz u 85 z 7 102 (1,20%)

pacjentów otrzymujących lek porównawczy. Ocena każdego z poszczególnych elementów MACE nie wykazała zwiększonego ryzyka (podobny M-H RR). Zdarzenia potwierdzonej niewydolności serca (HF) definiowane jako HF wymagająca hospitalizacji lub nowy przypadek HF były zgłaszane u 41 (0,43%) pacjentów leczonych wildagliptyną i u 32 (0,45%) pacjentów otrzymujących produkt porównawczy, a M-H RR wyniósł 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wildagliptyna/metformina w produkcie złożonym

#### Wchłanianie

Wykazano biorównoważność pomiędzy produktem złożonym zawierającym wildagliptynę i metforminę o trzech mocach (50 mg+500 mg, 50 mg+850 mg i 50 mg+1000 mg) a połączeniem tabletek zawierających wildagliptynę i tabletek zawierających metforminy chlorowodorek w analogicznych dawkach.

Pokarm nie wpływa na zakres i szybkość wchłaniania wildagliptyny z produktu leczniczego zawierającego wildagliptynę i metforminę. Zakres i szybkość wchłaniania metforminy ze złożonego produktu leczniczego zawierającego wildagliptynę i metforminę w dawkach 50 mg/1000 mg były zmniejszone, gdy produkt leczniczy podawano z pokarmem, co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu wartości  $C_{max}$  o 26%, AUC – o 7% i opóźnieniu czasu  $T_{max}$  (2 do 4 h).

Poniższe informacje odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne substancji czynnych wchodzących w skład złożonego produktu leczniczego zawierającego wildagliptynę i metforminę.

### Wildagliptyna

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu obserwuje się po 1,7 h. Spożycie pokarmu opóźnia nieznacznie czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu - do 2,5 h, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości  $C_{max}$  (19%) w porównaniu do dawkowania na czczo. Wielkość tych zmian nie ma jednak znaczenia klinicznego, więc wildagliptynę można podawać niezależnie od posiłków. Całkowita biodostępność wynosi 85%.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

U ludzi znaczna część dawki wildagliptyny, 69%, jest metabolizowana. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i jest on produktem hydrolizy grupy cyjanowej. Metabolit ten stanowi 57% dawki, a kolejnym metabolitem jest produkt hydrolizy amidu (4% dawki). Na podstawie badania *in vivo* na szczurach z niedoborem DPP-4 stwierdzono, że peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-4) częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach. Dlatego należy oczekiwać, że klirens metaboliczny wildagliptyny nie będzie zależał od jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych będących inhibitorami i (lub) induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego istnieje małe



prawdopodobieństwo, by wildagliptyna miała wpływ na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4/5.

### Eliminacja

Po podaniu doustnym wildagliptyny znakowanej  $^{14}\text{C}$ , 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 41 i 13 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 3 godziny.

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Charakterystyka pacjentów

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

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

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

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

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

### Metformina

#### Wchłanianie

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

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy jest wysycalna i niepełna. Uznaje się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy jest nieliniowa. Po podaniu zazwyczaj stosowanych dawek i schematów dawkowania metforminy stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 24-48 h i zazwyczaj wynoszą mniej niż 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu ( $C_{\max}$ ) nie przekraczało 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , nawet po podaniu maksymalnych dawek.

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

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

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

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

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

#### Wildagliptyna

U psów obserwowano opóźnienia wewnątrzsercowego przewodzenia impulsów a dawka, po podaniu której nie występowało takie działanie produktu leczniczego 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 niekorzystnego działania produktu leczniczego wynosiła 25 mg/kg mc. (5 razy więcej niż ekspozycja 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, szczególnie miękkie stolce, śluzowate stolce, biegunkę, a po podaniu większych dawek obecność krwi w kale. Nie ustalono wielkości dawki niepowodującej tych działań.

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

Badania wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka szczurów nie dostarczyły dowodów, potwierdzających zaburzenia płodności, zdolności do reprodukcji lub wczesnego rozwoju zarodka spowodowanych 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 ekspozycja u ludzi). U królików, zmniejszenie masy ciała płodu i zmiany kośćca wskazujące na opóźnienia rozwoju obserwowano jedynie wtedy, gdy występowały ciężkie działania toksyczne u matki, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła 50 mg/kg mc. (9 razy więcej niż ekspozycja u ludzi). Badanie rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzono na szczurach. Toksyczne działanie, w tym przemijające zmniejszenie masy ciała i zmniejszoną aktywność ruchową w pokoleniu F1, obserwowano jedynie w

związku z toksycznym działaniem na matkę po podaniu produktu leczniczego w dawce  $\geq 150$  mg/kg mc.

Przeprowadzono dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach, którym podawano dawki doustne do 900 mg/kg mc. (około 200 razy większe od 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 naczynekomięsa krwionośnego, a dawka niepowodująca niekorzystnego działania wynosiła odpowiednio 500 mg/kg mc. (59 razy więcej niż ekspozycja u ludzi) i 100 mg/kg mc. (16 razy więcej niż ekspozycja u ludzi). Uważa się, że zwiększona częstość występowania tych guzów u myszy nie stanowi istotnego ryzyka dla ludzi. Stwierdzono to na podstawie braku działań genotoksycznych wildagliptyny i jej głównego metabolitu, występowania guzów tylko u jednego gatunku i dużej ekspozycji na produkt leczniczy, przy której obserwowano guzy.

W 13-tygodniowym badaniu toksykologicznym na małpach cynomolgus, odnotowano zmiany skórne po zastosowaniu dawek  $\geq 5$  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  $\geq 20$  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  $\geq 80$  mg/kg mc./dobę. Zmiany skórne były nieodwracalne w 4-tygodniowym okresie zdrowienia u małp leczonych dawkami 160 mg/kg mc./dobę.

## Metformina

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza

Laktoza

Celuloza mikrokrystaliczna PH102

Kroskarmeloza sodowa

Sodu stearylofumarat

#### Otoczka:

Hypromeloza typ 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blister Aluminium/OPA/Aluminium/PVC zawierających 10, 28, 30, 56, 60, 120, 180 lub 360 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Austria

## **8. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26013, 26014

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.2020

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

01.12.2022