

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galvus 50 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg wildagliptyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 47,82 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągła (średnica 8 mm), płaska tabletki o ściętych brzegach w kolorze od białego do jasno-żółtawego. Na jednej stronie wytłoczono napis „NVR”, a na przeciwnej stronie – „FB”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wildagliptyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych:

w monoterapii:

- u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.

w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
- sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
- tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion.

w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

- sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Wildagliptyna jest również wskazana do stosowania w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

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

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

Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg.

W razie pominięcia dawki leku Galvus, 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 Galvus to 50 mg raz na dobę (patrz także punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Galvus 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 także punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Galvus nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Galvus u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Dane nie są dostępne (patrz również punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Galvus 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

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

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

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

Produktu leczniczego Galvus nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność serca

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

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

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych na małpach zgłaszano zmiany chorobowe skóry kończyn, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń (patrz punkt 5.3). Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszcających zmian skórnych. Dlatego też, w ramach rutynowej opieki pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń.

Ostre zapalenie trzustki

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

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

Hipoglikemia

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

Substancje pomocnicze

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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 Pgp), warfaryna (substrat CYP2C9)

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

Stosowanie w skojarzeniu z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem lub symwastatyną

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

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania wildagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Ze względu na brak danych dotyczących stosowania u ludzi, produktu leczniczego Galvus nie wolno stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od całkowitej liczby 3 784 pacjentów przyjmujących wildagliptynę w dawce dobowej 50 mg (raz na dobę) lub 100 mg (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów, 2 264 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 1 520 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w skojarzeniu z innym produktem leczniczym. Wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) leczono 2 682 pacjentów, a 1 102 pacjentów leczono wildagliptyną w dawce 50 mg raz na dobę.

Działania niepożądane występujące w tych badaniach były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia i wielkością dawki dobowej.

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej, w odniesieniu do każdego wskazania, wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących Galvus - 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.

W skojarzeniu z metforminą

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących 100 mg produktu leczniczego Galvus na dobę w skojarzeniu z metforminą w badaniach z podwójnie ślełą próbą (n=208)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych w których podawano 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, nie zgłoszono żadnego przypadku odstawienia leku z powodu działań niepożądanych ani w grupie otrzymującej 100 mg wildagliptyny na dobę w skojarzeniu z metforminą, ani w grupie otrzymującej placebo oraz metforminę.

W badaniach klinicznych, hipoglikemia występowała często u pacjentów otrzymujących 100 mg wildagliptyny na dobę 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, gdy wildagliptynę podawano w dawce 100 mg na dobę 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.

W skojarzeniu z sulfonilomocznikiem

Tabela 2 Działania niepożądane odnotowane u pacjentów otrzymujących 50 mg produktu leczniczego Galvus w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem w badaniach z podwójnie ślełą próbą (n=170)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Zapalenie błony śluzowej nosogardzieli
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drżenie
Często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Często	Oslabienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Zaparcia

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których wildagliptynę w dawce 50 mg podawano w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, całkowita częstość przerwania leczenia spowodowana występowaniem działań niepożądanych wynosiła 0,6% gdy podawano 50 mg wildagliptyny i sulfonilomocznik, w porównaniu do 0% dla grupy otrzymującej placebo i sulfonilomocznik.

W badaniach klinicznych, hipoglikemia występowała z częstością 1,2%, gdy wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę dodano do glimepirydu, w porównaniu z 0,6%, gdy podawano placebo i glimepiryd. W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłaszano ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniach klinicznych, masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, gdy wildagliptynę w dawce 50 mg na dobę dodano do glimepirydu (odpowiednio -0,1 kg i -0,4 kg dla wildagliptyny i placebo).

W skojarzeniu z tiazolidynodionem

Tabela 3 Działania niepożądane odnotowane u pacjentów otrzymujących 100 mg produktu leczniczego Galvus na dobę w skojarzeniu z tiazolidynodionem w badaniach z podwójnie ślełą próbą (n=158)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	Ból głowy
Niezbyt często	Astenia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Obrzęk obwodowy

Opis wybranych działań niepożądanych

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę podawano w skojarzeniu z tiazolidynodionem, nie zgłoszono żadnego przypadku odstawienia produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych ani w grupie leczonej wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę i tiazolidynodionem, ani w grupie otrzymującej placebo i tiazolidynodion.

W badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących wildagliptynę i pioglitazon hipoglikemia występowała niezbyt często (0,6%), natomiast często występowała u pacjentów otrzymujących placebo i pioglitazon (1,9%). W grupie pacjentów otrzymujących wildagliptynę nie zgłaszano ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniu, w którym dodatkowo podawano pioglitazon, bezwzględne zwiększenie masy ciała u pacjentów otrzymujących placebo i produkt leczniczy Galvus w dawce 100 mg na dobę wynosiło odpowiednio 1,4 oraz 2,7 kg.

Częstość występowania obrzęków obwodowych, gdy wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę dołączono do podstawowego leczenia pioglitazonem (stosowanego w maksymalnej dawce 45 mg raz na dobę), wynosiła 7% w porównaniu do 2,5% w leczeniu podstawowym samym pioglitazonem.

Monoterapia

Tabela 4 Działania niepożądane odnotowane u pacjentów otrzymujących Galvus w dawce 100 mg na dobę w monoterapii w badaniach z podwójnie ślepą próbą (n=1 855)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Ponadto, w kontrolowanych badaniach z wildagliptyną w monoterapii, całkowita częstość przerwania leczenia 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 leki porównawcze (0,5%).

W kontrolowanych badaniach porównawczych, w których stosowano produkt leczniczy w monoterapii, hipoglikemia występowała niezbyt często; zgłaszano ją u 0,4% (7 spośród 1 855) pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę w porównaniu do 0,2% (2 spośród 1 082) pacjentów w grupach leczonych czynnym lekiem porównawczym lub otrzymujących placebo, przy czym nie zgłoszono żadnego poważnego ani ciężkiego działania niepożądanego.

W badaniach klinicznych, masa ciała nie uległa zmianie w odniesieniu do wartości wyjściowej, gdy wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę podawano 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.

Leczenie skojarzone z metforminą i sulfonilomocznikiem

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Galvus w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem (n=157)

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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

W obu grupach leczenia hipoglikemia występowała często (5,1% w grupie otrzymującej wildagliptynę plus metforminę, plus glimepiryd, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo plus metformina, plus glimepiryd). 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 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Galvus w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (n=371)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Bóle głowy, dreszcze
Zaburzenia żołądka i jelit	
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).

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Tabela 7 Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia żołądka i jelit	
Nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Zapalenie wątroby (ustępujące po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego)
	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych (ustępujące po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące przedawkowania wildagliptyny są ograniczone.

Objawy

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym 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

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Wildagliptyna, gdy była stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, sulfonilomocznikiem lub tiazolidynodionem, na ogół poprawiała kontrolę glikemii. Wykazano to na podstawie klinicznej istotnej redukcji HbA_{1c} w punkcie końcowym względem wartości wyjściowych (patrz Tabela 8).

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

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

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

W badaniu klinicznym, trwającym 2 lata, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) była porównywana z gliklazydem (w dawce do 320 mg/dobę). Po dwóch latach, średnia redukcja HbA_{1c} od wartości wyjściowej HbA_{1c} wynoszącej 8,6% wynosiła -0,5% dla wildagliptyny i -0,6% dla gliklazydu. Statystyczne założenia non-inferiority nie zostały osiągnięte. Stosowanie wildagliptyny kojarzono 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 wynosiła 2020 mg). Średnia redukcja HbA_{1c} od wartości wyjściowej wynoszącej 8,4% wynosiła -0,9% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i -1,0% w przypadku stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą. Średnie zwiększenie masy ciała wynoszące +1,9 kg obserwowano u pacjentów otrzymujących pioglitazon w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do +0,3 kg u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z metforminą.

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

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

W badaniu klinicznym, trwającym 24 tygodnie, oceniano skuteczność leczenia produktem złożonym zawierającym wildagliptynę i metforminę (dawka była zwiększana stopniowo do 50 mg/500 mg dwa razy na dobę lub 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę) w terapii początkowej u pacjentów, którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu. W stosunku do wartości wyjściowej HbA_{1c} 8,6%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę zmniejszyła wartość HbA_{1c} 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 HbA_{1c} ≥10,0% obserwowano większą redukcję HbA_{1c}.

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 68,8% i 80,5% pacjentów z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia, otrzymywało insulinę (średnia dawka dobową wynosiła odpowiednio 56 oraz 51,6 jednostek). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wildagliptyna istotnie zmniejszała wartość HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica wynosiła -0,53%) od średnich wartości wyjściowych wynoszących 7,9%. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wildagliptyna istotnie zmniejszała HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica wynosiła -0,56%) od średnich wartości wyjściowych wynoszących 7,7%.

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

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

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

W 52-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z cukrzycą typu 2 i zastoinową niewydolnością serca (stopnia I-III wg NYHA) oceniano wpływ wildagliptyny podawanej w dawce 50 mg dwa razy na dobę (n=128) w porównaniu z placebo (n=126) na frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF, ang. *Left-ventricular ejection fraction*). Podawanie wildagliptyny nie było związane ze zmianami czynności lewej komory lub pogorszeniem wcześniej występującej zastoinowej niewydolności serca. Ogółem występowanie ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych było zrównoważone pomiędzy grupami. U pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną wystąpiło więcej zdarzeń dotyczących serca, w porównaniu z placebo. Istniały jednak dysproporcje w wyjściowych czynnikach ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych na korzyść placebo, a liczba zdarzeń była mała, co uniemożliwia sformułowanie wiążących wniosków. Wildagliptyna powodowała znaczne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo (różnica wynosiła 0,6%) w odniesieniu do średniej wartości wyjściowej wynoszącej 7,8% w 16 tygodniu. W podgrupie z niewydolnością serca stopnia III

zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu z placebo było mniejsze (różnica wynosiła 0,3%), jednak wniosek ten jest ograniczony ze względu na małą liczbę pacjentów (n=44). Częstość występowania hipoglikemii w całej populacji wynosiła 4,7% i 5,6% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo.

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).

Tabela 8 Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności wildagliptyny w badaniach kontrolowanych placebo w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym (populacja ITT w celu oceny pierwszorzędowej skuteczności)

Badania z monoterapią kontrolowane placebo	Średnia wyjściowa wartość HbA_{1c} (%)	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) względem wartości wyjściowych w tygodniu 24	Średnia zmiana HbA_{1c} (%) w tygodniu 24 (95% CI) skorygowana o placebo
Badanie 2301: Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę (n=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Badanie 2384: Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę (n=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* p< 0,05 w porównaniu z placebo			
Badania w leczeniu skojarzonym			
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina (n=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Wildagliptyna 50 mg na dobę + glimepiryd (n=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + pioglitazon (n=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Wildagliptyna 50 mg dwa razy na dobę + metformina + glimepiryd (n=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* p< 0,05 w porównaniu z placebo + lek porównawczy			

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo wildagliptyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenia w osoczu występują po 1,7 h. Spożycie pokarmu opóźnia czas uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu nieznacznie- do 2,5 h, jednak nie zmienia całkowitej ekspozycji na produkt leczniczy (AUC). Podanie wildagliptyny z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} (19%). Jednak nasilenie tych zmian nie ma znaczenia klinicznego, więc produkt Galvus można podawać jednocześnie z pokarmem lub bez pokarmu. Całkowita biodostępność wynosi 85%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

U ludzi znaczna część dawki wildagliptyny, 69%, jest metabolizowana. Główny metabolit (LAY 151) jest farmakologicznie nieaktywny i jest on produktem hydrolizy grupy cyjanowej. Metabolit ten stanowi 57% dawki, a kolejnym metabolitem jest glukuronid (BQS867) oraz produkty hydrolizy amidu (4% dawki). Dane *in vitro* dotyczące mikrosomów w nerce człowieka sugerują, iż nerka może być jednym z głównych narządów, przyczyniających się do hydrolizy wildagliptyny do jej głównego nieczynnego metabolitu - LAY151. Na podstawie badania *in vivo* na szczurach z niedoborem DPP-4 stwierdzono, że peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-4) częściowo przyczynia się do hydrolizy wildagliptyny. Wildagliptyna nie jest metabolizowana za pośrednictwem enzymów CYP 450 w wymiernych ilościach. Dlatego nie należy oczekiwać, by klirens metaboliczny wildagliptyny zależał od jednocześnie przyjmowanych leków będących inhibitorami lub induktorami CYP 450. Badania *in vitro* wykazały, że wildagliptyna nie hamuje i nie indukuje aktywności enzymów CYP 450. Dlatego istnieje małe prawdopodobieństwo, by wildagliptyna miała wpływ na klirens metaboliczny jednocześnie przyjmowanych leków metabolizowanych przez CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 lub CYP 3A4/5.

Eliminacja

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

Liniowość lub nielineowość

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

Charakterystyka szczególnych grup pacjentów

Płeć

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Grupy etniczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typu A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z aluminium/aluminium (PA/Al/PVC//Al.).

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 lub 336 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 336 (3 opakowania po 112) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 września 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Słowenia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać co 3 lata.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galvus 50 mg tabletki
wildagliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 50 mg wildagliptyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (dodatkowe informacje - patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

7 tabletek
14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
60 tabletek
90 tabletek
112 tabletek
180 tabletek
336 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/414/001	7 tabletek
EU/1/07/414/002	14 tabletek
EU/1/07/414/003	28 tabletek
EU/1/07/414/004	30 tabletek
EU/1/07/414/005	56 tabletek
EU/1/07/414/006	60 tabletek
EU/1/07/414/007	90 tabletek
EU/1/07/414/008	112 tabletek
EU/1/07/414/009	180 tabletek
EU/1/07/414/010	336 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Galvus 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galvus 50 mg tabletki
wildagliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 50 mg wildagliptyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (dodatkowe informacje - patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Opakowanie zbiorcze: 336 (3 opakowania po 112) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/414/018 336 tabletek (3 opakowania po 112)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Galvus 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

POŚREDNIE PUDEŁKO KARTONOWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galvus 50 mg tabletki
wildagliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 50 mg wildagliptyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę (dodatkowe informacje - patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

112 tabletek. Część opakowania zbiorczego. Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/414/018 336 tabletek (3 opakowania po 112)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Galvus 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Galvus 50 mg tabletki
wildagliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Galvus 50 mg tabletki wildagliptyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Galvus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Galvus
3. Jak stosować lek Galvus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Galvus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Galvus i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Galvus jest wildagliptyna, która należy do grupy leków zwanych „doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi”.

Galvus jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu II, którym do opanowania choroby nie wystarcza stosowanie diety i wykonywanie ćwiczeń fizycznych. Galvus pomaga kontrolować stężenie cukru we krwi. Lekarz prowadzący może przepisać lek Galvus do stosowania jako jedyny lek przeciwcukrzycowy lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, które pacjent może przyjmować, jeśli nie były wystarczająco skuteczne w kontrolowaniu stężenia cukru we krwi.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, w której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny, bądź insulina wytwarzana przez organizm nie działa tak jak powinna. Cukrzyca może rozwinąć się również wtedy, gdy organizm wytwarza zbyt dużą ilość glukagonu.

Insulina jest substancją, która pomaga zmniejszyć stężenie cukru we krwi, zwłaszcza po posiłku. Glukagon jest substancją pobudzającą wytwarzanie cukru w wątrobie i zwiększa stężenie cukru we krwi. Obie te substancje wytwarzane są w trzustce.

W jaki sposób działa lek Galvus

Działanie leku Galvus polega na pobudzaniu trzustki do wytwarzania insuliny i zmniejszenia wytwarzania glukagonu. Dlatego Galvus pomaga kontrolować stężenie cukru we krwi. Wykazano, że lek zmniejsza stężenie cukru we krwi, co może pomóc w zapobieganiu powikłaniom w przebiegu cukrzycy. Mimo rozpoczęcia leczenia farmakologicznego cukrzycy, ważne jest, by pacjent nadal przestrzegał odpowiedniej diety i (lub) wykonywał zalecane ćwiczenia fizyczne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Galvus

Kiedy nie stosować leku Galvus:

- jeśli pacjent ma uczulenie na wildagliptynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony na wildagliptynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Galvus, nie powinien zażywać tego leku natomiast powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Galvus należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1 (tzn. jeśli organizm pacjenta nie wytwarza insuliny) lub jeśli u pacjenta występuje stan zwany cukrzycową kwasicią ketonową,
- jeśli pacjent przyjmuje lek przeciwcukrzycowy zwany sulfonilomocznikiem [lekarz może chcieć zmniejszyć dawkę sulfonilomocznika stosowanego razem z lekiem Galvus, aby uniknąć małego stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia)],
- jeśli pacjent ma umiarkowaną lub ciężką chorobę nerek (należy zastosować mniejszą dawkę leku Galvus),
- jeśli pacjent jest dializowany,
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby,
- jeśli pacjent ma niewydolność serca,
- jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby trzustki.

Jeśli pacjent stosował wcześniej wildagliptynę, ale z powodu choroby wątroby musiał przestać ją przyjmować, nie powinien stosować tego leku.

Zmiany chorobowe na skórze są częstym powikłaniem cukrzycy. Pacjent powinien stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego lub pielęgniarki odnośnie pielęgnacji skóry i stóp. W czasie przyjmowania leku Galvus, pacjent powinien zwracać szczególną uwagę na powstawanie nowych pęcherzy lub owrzodzeń. W przypadku ich wystąpienia, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Galvus oraz w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku leczenia, a następnie okresowo, należy wykonać badania określające czynność wątroby. Dzięki temu objawy zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych mogą być wykryte tak szybko, jak tylko jest to możliwe.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Galvus u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Lek Galvus a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lekarz może zmienić dawkę leku Galvus w przypadku przyjmowania przez pacjenta innych leków takich jak:

- tiazidy lub inne leki moczopędne (zwane również lekami odwadniającymi)
- kortykosteroidy (zwykle stosowane w leczeniu stanów zapalnych)
- leki stosowane w leczeniu tarczycy
- określone leki wpływające na układ nerwowy.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Galvus w okresie ciąży. Nie wiadomo czy lek Galvus przenika do mleka matki. Nie należy stosować leku Galvus w przypadku karmienia piersią lub planowania karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy podczas stosowania leku Galvus, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

Lek Galvus zawiera laktozę

Galvus zawiera laktozę (cukier mleczny). Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Galvus zawiera sól

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

3. Jak stosować lek Galvus

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku przyjmować i kiedy

Dawka leku Galvus różni się w zależności od stanu pacjenta. Lekarz ustali dokładnie ile tabletek leku Galvus należy przyjąć. Maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Galvus, to:

- dawka 50 mg na dobę przyjmowana jako jedna dawka rano, w przypadku stosowania leku Galvus z lekiem zwanym sulfonilomocznikiem.
- dawka 100 mg na dobę, przyjmowana w dawkach po 50 mg rano i 50 mg wieczorem, w przypadku stosowania leku Galvus jako jedyne leku, z lekiem nazywanym metforminą lub z glitazonem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub insuliną.
- dawka 50 mg na dobę przyjmowana rano, jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka choroba nerek lub jeśli pacjent jest dializowany.

Jak przyjmować lek Galvus

- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Jak długo stosować Galvus

- Galvus należy przyjmować codziennie, tak długo, jak to zalecił lekarz. Lekarz może zdecydować o długotrwałym leczeniu.
- Lekarz będzie regularnie kontrolował stan zdrowia pacjenta, sprawdzając, czy leczenie daje zamierzony wynik.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Galvus

W razie zażycia zbyt wielu tabletek Galvus lub jeśli ktoś inny zażył ten lek, należy natychmiast porozmawiać o tym z lekarzem. Pacjent może wymagać opieki medycznej. Jeśli zajdzie konieczność zgłoszenia się do gabinetu lekarskiego lub do szpitala, należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Galvus

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę tego leku, należy zrobić to tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni. Następnie należy przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora zażycia kolejnej dawki, należy pominąć dawkę, która nie została przyjęta. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Galvus

Nie należy przerywać stosowania leku Galvus, jeśli nie zaleci tego lekarz. W razie pytań jak długo stosować ten lek, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane wymagają natychmiastowej opieki medycznej:

W razie wystąpienia następujących działań niepożądanych, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Galvus i zwrócić się do lekarza:

- Obrzęk naczynioruchowy (rzadko: może wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów): Do objawów należą: obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w połykaniu, trudności w oddychaniu, nagłe wystąpienie wysypki lub pokrzywki. Mogą one wskazywać na reakcję zwaną „obrzękiem naczynioruchowym”.
- Choroba wątroby (zapalenie wątroby) (rzadko). Do objawów należą: zażółcenie skóry i białek oczu, nudności, utrata apetytu lub ciemno zabarwiony moczu. Mogą one wskazywać na chorobę wątroby (zapalenie wątroby).
- Zapalenie trzustki (częstość nieznana): Objawy obejmują silny i uporczywy ból brzucha (okolice żołądka), który może promieniować do pleców, a także nudności i wymioty.

Inne działania niepożądane

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Galvus i metforminy wystąpiły wymienione poniżej działania niepożądane:

- często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów): drżenie, ból głowy, zawroty głowy, nudności, niskie stężenie glukozy we krwi,
- niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów): zmęczenie.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Galvus i sulfonilomocznika wystąpiły wymienione poniżej działania niepożądane:

- często: drżenie, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie, niskie stężenie glukozy we krwi,
- niezbyt często: zaparcie,
- bardzo rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów): ból gardła, katar.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Galvus i glitazonu wystąpiły wymienione poniżej działania niepożądane:

- często: zwiększenie masy ciała, opuchnięte ręce, kostki lub stopy (obrzęk),
- niezbyt często: ból głowy, osłabienie, niskie stężenie glukozy we krwi.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Galvus w monoterapii wystąpiły wymienione poniżej działania niepożądane:

- często: zawroty głowy,
- niezbyt często: ból głowy, zaparcie, opuchnięte ręce, kostki lub stopy (obrzęk), ból stawów, niskie stężenie glukozy we krwi,
- bardzo rzadko: ból gardła, katar, gorączka.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Galvus, metforminy oraz sulfonilomocznika wystąpiły wymienione poniżej działania niepożądane:

- Często: zawroty głowy, drżenie, osłabienie, małe stężenie glukozy we krwi, nadmierne pocenie się.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Galvus oraz insuliny (z metforminą lub bez niej) wystąpiły wymienione poniżej działania niepożądane:

- Często: ból głowy, dreszcze, nudności (mdłości), małe stężenie glukozy we krwi, zgaga.
- Niezbyt często: biegunka, wzdęcia.

Po wprowadzeniu tego leku do obrotu, zgłaszano również występowanie następujących działań niepożądanych:

- częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): swędząca wysypka, zapalenie trzustki, miejscowe łuszczenie skóry lub powstawanie pęcherzy, ból mięśni.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Galvus

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”/„Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Nie stosować opakowań z lekiem Galvus, które są uszkodzone lub noszą ślady otwarcia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Galvus

- Substancją czynną leku jest wildagliptyna.
Każda tabletki zawiera 50 mg wildagliptyny.
- Pozostałe składniki to: laktoza bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typu A) i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Galvus i co zawiera opakowanie

Galvus 50 mg tabletki są okrągłe, płaskie, w kolorze od białego do jasno-żółtawego, z napisem „NVR” po jednej stronie i „FB” po drugiej stronie tabletki.

Galvus 50 mg tabletki są dostępne w opakowaniach zawierających 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 lub 336 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych składających się z 3 tekturowych pudełek, z których każde zawiera 112 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wytwórca

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

Lek d.d.

Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Słowenia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>