

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Dorośli

W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), zalecana dawka dobowe 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 Jalra, 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 $\geq 65$ 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  $\geq 50$  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 Jalra to 50 mg raz na dobę (patrz także punkty 4.4, 5.1 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Jalra 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 Jalra w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Jalra 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 Jalra.

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

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

Produktu leczniczego Jalra 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 złuszczących zmian skórnych. Dlatego też, w ramach rutynowej opieki pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń.

### Ostre zapalenie trzustki

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

W razie podejrzenia wystąpienia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie wildagliptyny; w razie potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki, nie należy 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.

### Digoksyna (substrat Pgp), warfaryna (substrat CYP2C9)

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

### Stosowanie w skojarzeniu z amlodypiną, ramiprylem, walsartanem lub symwastatyną

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

### Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorami ACE

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

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

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

### Ciąża

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

### Płodność

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

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od całkowitej liczby 5 451 pacjentów z ekspozycją na wildagliptynę w dawce dobowej 100 mg (50 mg dwa razy na dobę) w randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów, 4 622 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 829 pacjentów otrzymywało placebo.

Działania niepożądane występujące w tych badaniach były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia i wielkością dawki dobowej. Hipoglikemię zgłaszano u pacjentów otrzymujących wildagliptynę jednocześnie z sulfonilomocznikiem i insuliną. Zgłaszano ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki po zastosowaniu wildagliptyny (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

**Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących wildagliptynę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu**

<b>Klasyfikacja układów i narządów – działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Zapalenie nosogardzieli	bardzo często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	często
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Hipoglikemia	niezbyt często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Zawroty głowy	często
Ból głowy	często
Drżenie	często
<b>Zaburzenia oka</b>	
Nieostre widzenie	często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Zaparcie	często
Nudności	często
Choroba refluksowa przełyku	często
Biegunka	często
Ból brzucha, w tym ból w nadbrzuszu	często
Wymioty	często
Wzdęcia	niezbyt często
Zapalenie trzustki	rzadko
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Zapalenie wątroby	nieznana*
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Nadmierne pocenie się	często
Wysypka	często
Świąd	często
Zapalenie skóry	często
Pokrzywka	niezbyt często
Złuszczające i pęcherzowe zmiany skórne, w tym pemfigoid pęcherzowy	nieznana*
Zapalenie naczyń skóry	nieznana*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Ból stawów	często
Ból mięśni	często
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Zaburzenia erekcji	niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Astenia	często
Obrzęk obwodowy	często
Uczucie zmęczenia	niezbyt często
Dreszcze	niezbyt często
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby	niezbyt często
Zwiększenie masy ciała	niezbyt często
* Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.	

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zaburzenia czynności wątroby

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.

### Obrzęk naczynioruchowy

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

### Hipoglikemia

Hipoglikemia występowała niezbyt często, gdy wildagliptynę (0,4%) stosowano w monoterapii w porównawczych badaniach z monoterapią kontrolowanych substancją czynną lub placebo (0,2%). Nie zgłoszono ciężkich lub poważnych zdarzeń hipoglikemii. Gdy wildagliptynę stosowano w skojarzeniu z metforminą, hipoglikemia wystąpiła u 1% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu pioglitazonu hipoglikemia wystąpiła u 0,6% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu sulfonilomocznika hipoglikemia wystąpiła u 1,2% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Po dodaniu sulfonilomocznika i metforminy, hipoglikemia wystąpiła u 5,1% pacjentów leczonych wildagliptyną i u 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów przyjmujących wildagliptynę w skojarzeniu z insuliną częstość występowania hipoglikemii wyniosła 14% dla wildagliptyny i 16% dla placebo.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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 Jalra 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 wysypek 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- $\beta$  (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 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  $\geq 65$  lat. W badaniach tych pacjentom z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczonym, wildagliptynę podawano w monoterapii, a pacjentom, u których glikemia nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą innych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych podawano ją w skojarzeniu z innymi lekami.

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

W badaniach klinicznych działanie wildagliptyny, polegające na zmniejszeniu HbA<sub>1c</sub> było silniejsze u pacjentów z większą wyjściową wartością HbA<sub>1c</sub>.

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu trwającym 52 tygodnie, wildagliptyna (50 mg dwa razy na dobę) zmniejszała wyjściowe wartości HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> wynosiła -1,20% w przypadku stosowania wildagliptyny i -1,48% w przypadku stosowania rozyglitazonu u pacjentów ze średnimi wyjściowymi wartościami HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> od wartości wyjściowej HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> od wartości wyjściowej HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> wyniosło średnio 0,81% w przypadku stosowania wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA<sub>1c</sub> wynosiła 8,4%) oraz 0,85% w przypadku stosowania gliklazydu w skojarzeniu z metforminą (średnia wartość wyjściowa HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 8,6%, wildagliptyna w skojarzeniu z metforminą w dawce 50 mg/1000 mg dwa razy na dobę zmniejszyła wartość HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>  $\geq$ 10,0% obserwowano większą redukcję HbA<sub>1c</sub>.

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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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  $\geq$ 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 HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z placebo. Po dokonaniu korekty względem placebo wartość HbA<sub>1c</sub> zmniejszyła się średnio o -0,76% w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> w porównaniu z placebo. W całej populacji pacjentów średnie zmniejszenie względem średniej wyjściowej wartości HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> w porównaniu z placebo było mniejsze (różnica wynosiła 0,3%), jednak wniosek ten jest ograniczony ze względu na małą liczbę pacjentów (n=44). Częstość występowania hipoglikemii w całej populacji wynosiła 4,7% i 5,6% odpowiednio w grupie wildagliptyny i placebo.

Przeprowadzono pięcioletnie wielośrodkowe, randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby (VERIFY) z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu oceny skuteczności wczesnego leczenia skojarzonego wildagliptyną z metforminą (N=998) w porównaniu ze standardowym leczeniem początkowym metforminą w monoterapii, po którym następowało leczenie skojarzone z wildagliptyną (grupa leczenia sekwencyjnego) (N=1 003) u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Schemat leczenia skojarzonego wildagliptyną w dawce 50 mg dwa razy na dobę z metforminą spowodował statystycznie i klinicznie istotne względne zmniejszenie ryzyka dla parametru „czas do potwierdzonego niepowodzenia leczenia początkowego” (wartość HbA<sub>1c</sub> ≥7%) w porównaniu z monoterapią metforminą u wcześniej nieleczonych pacjentów z cukrzycą typu 2 w 5-letnim okresie trwania badania (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Częstość występowania niepowodzenia terapii początkowej (wartość HbA<sub>1c</sub> ≥7%) wyniosła 429 (43,6%) pacjentów w grupie leczenia skojarzonego i 614 (62,1%) pacjentów w grupie leczenia sekwencyjnego.

#### Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

W przeprowadzonej meta-analizie niezależnie i prospektywnie oceniającej występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w 37 badaniach klinicznych fazy III i IV z monoterapią i leczeniem skojarzonym, trwających do ponad 2 lat (średni czas ekspozycji wyniósł 50 tygodni dla wildagliptyny i 49 tygodni dla produktów porównawczych) wykazano, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu do leków porównawczych. Punkt końcowy złożony z ocenianych ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) obejmujących ostry zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych był podobny dla wildagliptyny w porównaniu z czynnym lekiem porównawczym oraz placebo [współczynnik ryzyka Mantel-Haenszela (M-H RR) wyniósł 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE wystąpiło u 83 z 9 599 (0,86%) pacjentów leczonych wildagliptyną oraz u 85 z 7 102 (1,20%) pacjentów otrzymujących lek porównawczy. Ocena każdego z poszczególnych elementów MACE nie wykazała zwiększonego ryzyka (podobny M-H RR). Zdarzenia potwierdzonej niewydolności serca (HF) definiowane jako HF wymagająca hospitalizacji lub nowy przypadek HF były zgłaszane u 41 (0,43%) pacjentów leczonych wildagliptyną i u 32 (0,45%) pacjentów otrzymujących produkt porównawczy, a M-H RR wyniósł 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

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

<b>Badania z monoterapią kontrolowane placebo</b>	<b>Średnia wyjściowa wartość HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>Średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) względem wartości wyjściowych w tygodniu 24</b>	<b>Średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> (%) w tygodniu 24 (95% CI) skorygowana o placebo</b>
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			
<b>Badania w leczeniu skojarzonym</b>			
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<sub>max</sub> (19%). Jednak nasilenie tych zmian nie ma znaczenia klinicznego, więc produkt Jalra 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<sub>ss</sub>) 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 <sup>14</sup>C, około 85% dawki było wydalane z moczem, a 15% - z kałem. Po podaniu doustnym 23% dawki wildagliptyny w postaci niezmienionej jest wydalane przez nerki. Po dożylnym podaniu wildagliptyny osobom zdrowym, całkowity klirens osoczowy i nerkowy wyniósł odpowiednio 4l i 13 l/h. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym wynosi w przybliżeniu 2 godziny. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 3 godziny.

## Liniowość lub nieliniowość

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

## Charakterystyka szczególnych grup pacjentów

### Płeć

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

### Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku ( $\geq 70$  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  $\geq 150$  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 naczyniakomięśnaka 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  $\geq 5$  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.

## **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**

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

## **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/1/08/485/001-011

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 listopada 2013

## **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

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Słowenia

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Niemcy

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1000  
Słowenia

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Niemcy

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.

**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**

Jalra 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/1/08/485/001	7 tabletek
EU/1/08/485/002	14 tabletek
EU/1/08/485/003	28 tabletek
EU/1/08/485/004	30 tabletek
EU/1/08/485/005	56 tabletek
EU/1/08/485/006	60 tabletek
EU/1/08/485/007	90 tabletek
EU/1/08/485/008	112 tabletek
EU/1/08/485/009	180 tabletek
EU/1/08/485/010	336 tabletek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

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

Jalra 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**

Jalra 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/1/08/485/011      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**

Jalra 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**

Jalra 50 mg tabletki  
wildagliptyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletkę 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/1/08/485/011      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**

Jalra 50 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jalra 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

### Jalra 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 jakichkolwiek 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 Jalra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Jalra
3. Jak stosować lek Jalra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jalra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

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

Jalra jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu II, którym do opanowania choroby nie wystarcza stosowanie diety i wykonywanie ćwiczeń fizycznych. Jalra pomaga kontrolować stężenie cukru we krwi. Lekarz prowadzący może przepisać lek Jalra 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 Jalra

Działanie leku Jalra polega na pobudzaniu trzustki do wytwarzania insuliny i zmniejszania wytwarzania glukagonu. Dlatego Jalra 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 Jalra

### Kiedy nie stosować leku Jalra:

- 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 Jalra, nie powinien zażywać tego leku natomiast powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

#### Przed rozpoczęciem stosowania leku Jalra 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 Jalra, aby uniknąć małego stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia)],
- jeśli pacjent ma umiarkowaną lub ciężką chorobę nerek (należy zastosować mniejszą dawkę leku Jalra),
- 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 Jalra, 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 Jalra 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 Jalra u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat..

### Lek Jalra 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 Jalra w przypadku przyjmowania przez pacjenta innych leków takich jak:

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek Jalra zawiera laktozę**

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

### **Lek Jalra 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 Jalra**

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

Zazwyczaj stosowana dawka leku Jalra, to:

- dawka 50 mg na dobę przyjmowana jako jedna dawka rano, w przypadku stosowania leku Jalra z lekiem zwanym sulfonilomocznikiem.
- dawka 100 mg na dobę, przyjmowana w dawkach po 50 mg rano i 50 mg wieczorem, w przypadku stosowania leku Jalra 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 Jalra**

- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

### **Jak długo stosować lek Jalra**

- Lek Jalra 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 Jalra**

W razie zażycia zbyt wielu tabletek leku Jalra 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 Jalra**

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 Jalra**

Nie należy przerywać stosowania leku Jalra, 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) (częstość nieznana). Do objawów należą: zażółcenie skóry i białówek oczu, nudności, utrata apetytu lub ciemno zabarwiony mocz. Mogą one wskazywać na chorobę wątroby (zapalenie wątroby).
- Zapalenie trzustki (rzadko: może wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów): 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 wystąpiły wymienione poniżej działania niepożądane:

- Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów): ból gardła, katar, gorączka.
- Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów): swędząca wysypka, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, ból mięśni, ból stawów, zaparcie, opuchnięte dłonie, kostki lub stopy (obrzęk), nadmierne pocenie się, wymioty, ból żołądka i wokół żołądka (ból brzucha), biegunka, zgaga, nudności, nieostre widzenie.
- Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów): zwiększenie masy ciała, dreszcze, osłabienie, zaburzenia funkcji seksualnych, niskie stężenie glukozy we krwi, wzdęcia.
- Rzadko (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów): zapalenie trzustki.

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

- częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): miejscowe łuszczenie skóry lub powstawanie pęcherzy, zapalenie naczyń krwionośnych, które może powodować wysypkę skórą lub spiczaste, płaskie, czerwone, okrągłe plamy pod powierzchnią skóry lub siniaki.

##### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce 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 Jalra

- 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 Jalra, które są uszkodzone lub noszą ślady otwarcia.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Jalra

- 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 Jalra i co zawiera opakowanie

Jalra 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.

Jalra 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

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Słowenia

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Niemcy

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1000  
Słowenia

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Niemcy

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12  
ή  
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 22 986 61 00

**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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**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>