

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛІПТАР[®]

(GLIPTAR)

Склад:

діюча речовина: вілдагліптин (vildagliptin);

1 таблетка містить вілдагліптину 50 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки від білого до світло-жовтого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею, з фаскою.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні лікарські засоби, за винятком інсулінів. Інгібітори дипептидилпептидази-4. Вілдагліптин.

Код АТХ А10В Н02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Вілдагліптин належить до класу речовин, що посилюють роботу бета-клітин острівкового апарату підшлункової залози, він є потужним та селективним інгібітором дипептидилпептидази-4 (DPP-4).

Механізм дії

Застосування вілдагліптину призводить до швидкого та повного припинення активності DPP-4. Інгібування вілдагліптином DPP-4 спричиняє підвищення ендogenousого рівня гормонів інкретину ГПП-1 (глюкагоноподібний пептид 1) та ГІП (глюкозозалежний інсулінотропний пептид) під час голодування та після прийому їжі.

Фармакодинамічні ефекти

Внаслідок підвищення ендогенних рівнів цих гормонів інкретину вілдагліптин покращує чутливість бета-клітин до глюкози, що призводить до посилення секреції глюкозозалежного інсуліну. Лікування пацієнтів з діабетом типу II препаратом у дозах від 50 до 100 мг на добу суттєво покращувало дію маркерів функції бета-клітин, включаючи НОМА-β (гомеостатичну модель оцінки функції β-клітин), відношення проінсуліну до інсуліну та показники чутливості бета-клітин при багаторазовому проведенні тесту толерантності до їжі. У пацієнтів, не хворих на цукровий діабет (з нормальним рівнем глюкози у крові), вілдагліптин не спричиняє стимуляції секреції інсуліну або зниження рівнів глюкози.

Внаслідок підвищення ендогенних рівнів ГПП-1 вілдагліптин також посилює чутливість альфа-клітин до глюкози, що призводить до підвищення глюкозозалежної секреції глюкагону. Значне зростання співвідношення інсулін/глюкагон під час гіперглікемії, спричиненої підвищеними рівнями гормону інкретину, призводить до зниження продукування глюкози під час голодування та після прийому їжі, що викликає зниження глікемії.

Відомий вплив підвищеного рівня ГПП-1, що полягає у подовженні евакуації вмісту шлунка, не спостерігається під час лікування вілдагліптином.

Клінічна ефективність і безпека

Понад 15000 пацієнтів із цукровим діабетом II типу взяли участь у подвійних сліпих плацебо-або активно-контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю лікування понад 2 роки. У цих дослідженнях вілдагліптин застосовували понад 9000 пацієнтів у добових дозах 50 мг 1 раз на добу, 50 мг 2 рази на добу або 100 мг 1 раз на добу. Понад 5000 пацієнтів чоловічої статі та понад 4000 пацієнтів жіночої статі застосовували вілдагліптин у дозі 50 мг 1 раз на добу або 100 мг на добу. Понад 1900 пацієнтів, які застосовували вілдагліптин у дозі 50 мг 1 раз на добу або 100 мг на добу, були віком ≥ 65 років. У цих дослідженнях вілдагліптин застосовували як монотерапію пацієнтам із цукровим діабетом II типу, які раніше не отримували препарати, або у складі комбінованої терапії у пацієнтів, перебіг цукрового діабету яких не контролювався іншими протидіабетичними лікарськими засобами.

Загалом вілдагліптин покращував глікемічний контроль при застосуванні як монотерапії або при застосуванні в комбінації з метформіном, сульфонілсечовиною та тіазолідиндіоном, що виміряно клінічно значущим зниженням HbA_{1c} від початкового рівня в кінцевій точці дослідження (див. таблицю).

У клінічних дослідженнях величина зниження HbA_{1c} при застосуванні вілдагліптину була більшою у пацієнтів з вищим початковим рівнем HbA_{1c} .

У 52-тижневому подвійному сліпому контрольованому дослідженні вілдагліптин (50 мг 2 рази на добу) знизив початковий рівень HbA_{1c} на -1 % порівняно з -1,6 % для метформіну (з титруванням до 2 г на добу), статистично не меншої результативності досягнуто не було. У пацієнтів, які застосовували вілдагліптин, зафіксовано значно нижчу частоту шлунково-кишкових побічних реакцій порівняно з пацієнтами, які застосовували метформін.

У 24-тижневому подвійному сліпому контрольованому дослідженні вілдагліптин (50 мг 2 рази на добу) порівнювали з розиглітазоном (8 мг 1 раз на добу). Середнє зниження становило -1,20 % для вілдагліптину та -1,48 % для розиглітазону у пацієнтів із середнім вихідним рівнем HbA_{1c} 8,7 %. У пацієнтів, які отримували розиглітазон, спостерігали середнє збільшення маси тіла (1,6 кг), в той час у пацієнтів, які отримували вілдагліптин, не спостерігали збільшення

маси тіла (-0,3 кг). Частота периферичних набряків була нижчою в групі вілдагліптину, ніж у групі розиглітазону (2,1 % проти 4,1 % відповідно).

У клінічному дослідженні тривалістю 2 роки вілдагліптин (50 мг 2 рази на добу) порівнювали з гліклазидом (до 320 мг на добу). Через 2 роки середнє зниження рівня HbA_{1c} становило -0,5 % для вілдагліптину та -0,6 % для гліклазиду від середнього початкового рівня HbA_{1c} 8,6 %. Статистично не меншої результативності досягнуто не було.

Вілдагліптин асоціювався з меншою кількістю гіпоглікемічних явищ (0,7 %), ніж гліклазид (1,7 %).

У 24-тижневому дослідженні вілдагліптин (50 мг 2 рази на добу) порівнювали з піоглітазоном (30 мг 1 раз на добу) у пацієнтів, у яких адекватний контроль глікемії не був досягнутий за допомогою метформіну (середня добова доза: 2020 мг). Середнє зниження від початкового рівня HbA_{1c} на 8,4 % становило -0,9 % при додаванні вілдагліптину до метформіну та -1,0 % при додаванні піоглітазону до метформіну. Середній приріст маси тіла на 1,9 кг спостерігався у пацієнтів, які отримували піоглітазон, доданий до метформіну, порівняно з 0,3 кг у тих, хто отримував вілдагліптин, доданий до метформіну.

У клінічному дослідженні тривалістю 2 роки вілдагліптин (50 мг 2 рази на добу) порівнювали з глімепіридом (до 6 мг на добу – середня доза через 2 роки: 4,6 мг) у пацієнтів, які отримували метформін (середня добова доза: 1894 мг). Через 1 рік середнє зниження рівня HbA_{1c} становило -0,4 % при додаванні вілдагліптину до метформіну та -0,5 % при додаванні глімепіриду до метформіну від середнього початкового рівня HbA_{1c} 7,3 %. Зміна маси тіла при застосуванні вілдагліптину становила -0,2 кг проти 1,6 кг при застосуванні глімепіриду. Частота виникнення гіпоглікемії була значно нижчою в групі вілдагліптину (1,7 %), ніж у групі глімепіриду (16,2 %). У кінцевій точці дослідження (2 роки) HbA_{1c} був подібним до початкових значень в обох групах лікування, а зміни маси тіла та відмінності у гіпоглікемії зберігалися.

У 52-тижневому дослідженні вілдагліптин (50 мг 2 рази на добу) порівнювали з гліклазидом (середня добова доза: 229,5 мг) у пацієнтів, у яких адекватний контроль глікемії не був досягнутий за допомогою метформіну (початкова доза метформіну становила 1928 мг на добу). Через 1 рік середнє зниження рівня HbA_{1c} становило -0,81 % при додаванні вілдагліптину до метформіну (середній початковий рівень HbA_{1c} 8,4 %) і -0,85 % при додаванні гліклазиду до метформіну (середній початковий рівень HbA_{1c} 8,5 %); статистично було досягнуто не меншої результативності (95 % ДІ -0,11-0,20). Зміна маси тіла при застосуванні вілдагліптину становила 0,1 кг порівняно зі збільшенням маси тіла на 1,4 кг при застосуванні гліклазиду.

У 24-тижневому дослідженні оцінювали ефективність фіксованої комбінації вілдагліптину та метформіну (з поступовим титруванням до дози 50 мг/500 мг 2 рази на добу або 50 мг/1000 мг 2 рази на добу) як початкової терапії у пацієнтів, які раніше не приймали препарат. Вілдагліптин/метформін 50 мг/1000 мг 2 рази на добу знижував рівень HbA_{1c} на -1,82 %, вілдагліптин/метформін 50 мг/500 мг 2 рази на добу на -1,61 %, метформін 1000 мг 2 рази на добу на -1,36 % і вілдагліптину 50 мг 2 рази на добу на -1,09 % від середнього початкового рівня HbA_{1c} 8,6 %.

Зниження рівня HbA_{1c}, яке спостерігалось у пацієнтів із початковим рівнем $\geq 10,0$ %, було більшим.

Було проведено 24-тижнєве багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для оцінки ефекту лікування вілдагліптином у дозі 50 мг 1 раз на

добу порівняно з плацебо у 515 пацієнтів із цукровим діабетом II типу та помірною нирковою недостатністю (N = 294) або тяжкою нирковою недостатністю (N = 221). 68,8 % і 80,5 % пацієнтів з помірною і тяжкою нирковою недостатністю відповідно отримували інсулін (середня добова доза 56 одиниць і 51,6 одиниць відповідно) на початку дослідження. У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю вілдагліптин суттєво знижував рівень HbA_{1c} порівняно з плацебо (різниця -0,53 %) із середнього початкового рівня 7,9 %. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю вілдагліптин суттєво знижував рівень HbA_{1c} порівняно з плацебо (відмінність -0,56 %) із середнього початкового рівня 7,7 %.

24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було проведено за участю 318 пацієнтів для оцінки ефективності та безпеки вілдагліптину (50 мг 2 рази на добу) у комбінації з метформіном (≥ 1500 мг на добу) та глімепіридом (≥ 4 мг на добу). Вілдагліптин у комбінації з метформіном і глімепіридом суттєво знижував рівень HbA_{1c} порівняно з плацебо. Скориговане на плацебо середнє зниження від середнього початкового рівня HbA_{1c} 8,8 % становило -0,76 %.

Було проведено 24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 449 пацієнтів для оцінки ефективності та безпеки вілдагліптину (50 мг 2 рази на добу) у комбінації зі стабільною дозою базального або попереднього змішаного інсуліну (середня добова доза - 41 одиниця) з одночасним застосуванням метформіну (N = 276) або без супутнього застосування метформіну (N = 173). Вілдагліптин у комбінації з інсуліном значно знижував рівень HbA_{1c} порівняно з плацебо. У загальній популяції скориговане на плацебо середнє зниження від середнього початкового рівня HbA_{1c} 8,8 % становило -0,72 %. У підгрупах, які отримували інсулін із супутнім прийомом метформіну або без нього, середнє зниження рівня HbA_{1c}, скориговане на плацебо, становило -0,63 % і -0,84 % відповідно. Частота виникнення гіпоглікемії в загальній популяції становила 8,4 % і 7,2 % у групах вілдагліптину та плацебо відповідно. У пацієнтів, які отримували вілдагліптин, не спостерігали збільшення маси тіла (0,2 кг), а у пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігали зниження маси тіла (-0,7 кг).

В іншому 24-тижневому дослідженні за участю пацієнтів із запущеним цукровим діабетом II типу, який не контролюється належним чином інсуліном (короткої та тривалої дії, середня доза інсуліну 80 МО/добу), середнє зниження рівня HbA_{1c} при додаванні вілдагліптину (50 мг 2 рази на добу) до інсуліну було статистично значущим, ніж у плацебо плюс інсулін (0,5 % проти 0,2 %). Частота виникнення гіпоглікемії була нижчою в групі вілдагліптину, ніж у групі плацебо (22,9 % проти 29,6 %).

Було проведено 52-тижневе багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та застійною серцевою недостатністю (функціональний клас I-III за NYHA) для оцінки ефекту вілдагліптину 50 мг 2 рази на добу (N = 128) порівняно з плацебо (N = 126) щодо фракції викиду лівого шлуночка.

Застосування вілдагліптину не було пов'язане зі зміною функції лівого шлуночка або погіршенням наявної ХСН. Загалом оцінені серцево-судинні події були збалансованими. У пацієнтів із серцевою недостатністю III класу NYHA, які застосовували вілдагліптин, спостерігалася більше серцевих подій порівняно з плацебо. Однак існував дисбаланс початкового серцево-судинного ризику на користь плацебо, а кількість подій була низькою, що не дає можливості зробити остаточні висновки. Вілдагліптин суттєво знизив рівень HbA_{1c} порівняно з плацебо (різниця 0,6 %) із середнього початкового рівня 7,8 % на 16-му тижні. У підгрупі з класом III за NYHA зниження рівня HbA_{1c} порівняно з плацебо було нижчим (різниця 0,3 %), але цей висновок обмежений невеликою кількістю пацієнтів (n = 44). Частота виникнення гіпоглікемії в загальній популяції становила 4,7 % і 5,6 % у групах

вілдагліптину та плацебо відповідно.

П'ятирічне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження (VERIFY) було проведено за участю пацієнтів з цукровим діабетом II типу для оцінки ефекту ранньої комбінованої терапії вілдагліптином і метформіном (N = 998) проти стандартної початкової монотерапії метформіном з наступною комбінацією з вілдагліптином (група послідовного лікування) (N = 1003) у вперше діагностованих пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

Комбінована схема вілдагліптину 50 мг 2 рази на добу з метформіном призвела до статистично та клінічно значущого відносного зниження ризику «часу до підтвердженої неефективності початкового лікування» (значення $HbA_{1c} \geq 7\%$) порівняно з монотерапією метформіном у пацієнтів із цукровим діабетом II типу, які раніше не отримували лікування, протягом 5-річного дослідження (HR [95 % ДІ]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Частота неефективності початкового лікування (значення $HbA_{1c} \geq 7\%$) склала 429 (43,6 %) пацієнтів у групі комбінованого лікування та 614 (62,1%) пацієнтів у групі послідовного лікування.

Серцево-судинний ризик

Проведений метааналіз незалежно та перспективно оцінених серцево-судинних подій з 37 клінічних досліджень монотерапії та комбінованої терапії III та IV фази тривалістю понад 2 роки (середня експозиція 50 тижнів для вілдагліптину та 49 тижнів для препаратів порівняння) показав, що лікування вілдагліптином не асоціювалося зі збільшенням серцево-судинного ризику порівняно з препаратами порівняння. Загальна кінцева точка оцінених серйозних серцево-судинних подій (MACE), включаючи гострий інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинну смерть, була подібною для вілдагліптину порівняно з комбінованим активними контролем та плацебо [коефіцієнт ризику Мантеля - Гензеля (М-Н RR) 0,82 (95 % ДІ 0,61-1,11)]. MACE виник у 83 із 9599 (0,86 %) пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і у 85 із 7102 (1,20 %) пацієнтів, які отримували препарат порівняння. Оцінка кожного окремого компонента MACE не показала підвищеного ризику (подібний М-Н RR). Підтверджені випадки серцевої недостатності (СН), визначені як СН, що потребує госпіталізації, або новий початок СН, були зареєстровані у 41 (0,43 %) пацієнта, які отримували вілдагліптин, і в 32 (0,45 %) пацієнтів, які отримували лікування препаратом порівняння, з М-Н RR 1,08 (95 % ДІ 0,68-1,70).

Основні результати ефективності вілдагліптину в плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії та в дослідженнях додаткової комбінованої терапії (популяція ІТТ первинної ефективності)

Плацебо-контрольовані дослідження монотерапії	Середній початковий рівень HbA_{1c} (%)	Середня зміна початкового рівня HbA_{1c} (%) на 24 тижні	Плацебо скоригована середня зміна HbA_{1c} (%) на 24 тижні (95 % ДІ)
Дослідження 2301: вілдагліптин по 50 мг 2 рази на добу (N = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Дослідження 2384: вілдагліптин по 50 мг 2 рази на добу (N = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* $p < 0,05$ для порівняння з плацебо			

Дослідження препарату як додаткової терапії/дослідження комбінації препаратів			
Вілдагліптин по 50 мг 2 рази на добу метформін (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Вілдагліптин по 50 мг на добу глімепірид (N = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Вілдагліптин по 50 мг 2 рази на добу піоглітазон (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Вілдагліптин по 50 мг 2 рази на добу метформін глімепірид (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* $p < 0,05$ для порівняння з плацебо препарат порівняння			

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання подавати результати досліджень вілдагліптину в усіх підгрупах педіатричної популяції з цукровим діабетом II типу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо інформації про застосування в педіатрії).

Фармакокінетика

Абсорбція. Після перорального прийому натще вілдагліптин швидко абсорбується, причому $C_{\max}$ спостерігається через 1,7 години. Одночасний прийом з їжею незначно затримує час досягнення $C_{\max}$ у плазмі крові — до 2,5 години, але не впливає на загальну експозицію (AUC). Застосування вілдагліптину з їжею призводить до зниження максимальної концентрації $C_{\max}$ (19 %). Незважаючи на це, величина змін не є клінічно значущою, тому Гліптар[®] можна приймати незалежно від прийому їжі. Абсолютна біодоступність становить 85 %.

Розподіл. Коефіцієнт зв'язування вілдагліптину з протеїнами плазми крові низький (9,3 %); вілдагліптин розподіляється рівномірно між плазмою крові та еритроцитами. Середній об'єм розподілу вілдагліптину на стадії плато після внутрішньовенного введення (V_{ss}) становить 71 літр, що говорить про екстрасудинний розподіл.

Метаболізм. Метаболізм є основним шляхом виведення вілдагліптину у людини, що становить 69 % прийнятої дози. Основний метаболіт, LAY151, є фармакологічно неактивним і являє собою продукт гідролізу складової ціану, що становить 57 % дози та супроводжується глюкуронідним (BQS867) та амідним гідролізом (4 % дози). Дані, отримані в процесі дослідження в умовах *in vitro* у мікросомах нирок людини, вказують на те, що нирки можуть бути одним із основних органів, який сприяє гідролізу вілдагліптину до його основного неактивного метаболіту LAY151. DPP-4 частково бере участь у гідролізі вілдагліптину, що було підтверджено дослідженням *in vivo* у щурів із дефіцитом DPP-4.

Вілдагліптин не метаболізується ензимами цитохрому P450 в такому об'ємі, який би можна було визначити. Таким чином, не очікується, що супутній прийом лікарських засобів, таких як інгібітори та/або індуктори CYP450, впливатиме на метаболічний кліренс вілдагліптину. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що вілдагліптин не інгібує і не індукуює ензими цитохрому P450. Таким чином, вілдагліптин, найімовірніше, не впливає на метаболічний кліренс одночасно застосовуваних лікарських засобів, що метаболізуються CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 або CYP 3A4/5.

Виведення. Після перорального прийому [^{14}C]-вілдагліптину приблизно 85 % дози виводиться із сечею і 15 % дози — з калом. Ниркове виведення незміненого вілдагліптину становить 23 % перорально прийнятої дози. Після внутрішньовенного введення здоровим добровольцям загальний плазмовий та нирковий кліренс вілдагліптину становить 41 л на годину та 13 л на годину відповідно. Середній період напіввиведення після внутрішньовенного введення становить приблизно 2 години. Період напіввиведення після перорального прийому становить приблизно 3 години.

Лінійність/нелінійність. Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) вілдагліптину та площа під кривою концентрація в плазмі/час (AUC) збільшуються майже пропорційно дозі у всьому діапазоні терапевтичних дозувань.

Окремі групи пацієнтів

Стать. Не спостерігалось ніяких відмінностей у фармакокінетиці препарату у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі різного віку та з різним індексом маси тіла (ІМТ). Інгібіція DPP-4 вілдагліптином не залежить від статі пацієнта.

Захворювання печінки. Вплив порушення функції печінки на фармакокінетику вілдагліптину досліджувався у пацієнтів із незначними, помірними та серйозними порушеннями функції печінки за класифікацією Чайлда — П'ю (від 6 для незначного до 12 для серйозного порушення) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Експозиція вілдагліптину після прийому разової дози у пацієнтів з незначними та помірними порушеннями функції печінки була зниженою (на 20 % та 8 % відповідно), тоді як експозиція вілдагліптину у пацієнтів із серйозними порушеннями збільшувалася на 22 %. Максимальна зміна (збільшення або зменшення) експозиції вілдагліптину становила приблизно 30 %, що не вважається клінічно суттєвим. Не було виявлено залежності між тяжкістю порушення функції печінки та змінами експозиції вілдагліптину.

Захворювання нирок. Відкрите дослідження з багаторазовим застосуванням препарату було проведено з метою оцінки фармакокінетики найнижчих терапевтичних доз вілдагліптину (50 мг один раз на добу) у пацієнтів з різним ступенем хронічного порушення функції нирок, що визначався за кліренсом креатиніну (легке порушення функції нирок — від 50 до < 80 мл/хв, помірне порушення функції нирок — від 30 до < 50 мл/хв та тяжке порушення функції нирок — < 30 мл/хв), порівняно з контрольною групою учасників дослідження з нормальною функцією нирок.

У пацієнтів із незначними, помірними та серйозними порушеннями функції нирок AUC вілдагліптину збільшувалася порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Показники AUC метаболітів LAY151 та BQS867 збільшувалися в середньому приблизно в 1,5, 3 та 7 разів у пацієнтів з легким, помірним і тяжким порушенням функції нирок відповідно. Деякі дані щодо пацієнтів з нирковою недостатністю в термінальній стадії (ННТС) показують, що експозиція вілдагліптину подібна до експозиції препарату у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок. Концентрації LAY151 були приблизно в 2-3 рази вищими, ніж у пацієнтів з тяжким

порушенням функції нирок.

Вілдагліптин виводився з організму за допомогою гемодіалізу в обмеженій кількості (3 % протягом 3–4-годинного гемодіалізу, який починали проводити через 4 години після застосування препарату).

Пацієнти літнього віку. У здорових пацієнтів (віком від 70 років) загальна експозиція вілдагліптину (100 мг один раз на добу) збільшувалася на 32 %, а максимальна концентрація в плазмі крові — на 18 % порівняно з молодшими здоровими добровольцями (віком від 18 до 40 років).

Ці зміни, однак, не вважаються клінічно значущими. Інгібіція DPP-4 вілдагліптином не залежить від віку пацієнтів у досліджуваних вікових групах.

Раса. Обмежені дані свідчать про те, що расова приналежність не має значущого впливу на фармакокінетику вілдагліптину.

Клінічні характеристики

Показання

Вілдагліптин показаний як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення контролю глікемії у дорослих із цукровим діабетом II типу:

- як монотерапія у пацієнтів, яким застосування метформіну недоцільне через протипоказання або непереносимість;
- у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету, включаючи інсулін, коли вони не забезпечують адекватного контролю глікемії (для наявних даних про різні комбінації див. розділи «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Протипоказання

Відома гіперчутливість до вілдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вілдагліптин має низький потенціал для взаємодії з іншими препаратами. Оскільки вілдагліптин не є субстратом ензиму цитохрому P450 (CYP) і не є інгібітором або каталізатором ензимів CYP 450, то його взаємодія з іншими препаратами, які є субстратами, інгібіторами або каталізаторами цих ензимів, малоймовірна.

Комбінація з піоглітазоном, метформіном та глібуридом

Результати досліджень, проведених з цими пероральними протидіабетичними засобами, не показали клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії.

Дигоксин (субстрат Pgp), варфарин (субстрат CYP2C9)

Клінічні дослідження, проведені за участю здорових добровольців, не показали клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії. Проте це не було встановлено в цільовій популяції.

Комбінація з амлодипіном, раміприлом, валсартаном або симвастатином

Дослідження лікарської взаємодії за участю здорових добровольців були проведені з амлодипіном, раміприлом, валсартаном і симвастатином. У процесі цих досліджень після одночасного застосування вказаних препаратів з вілдагліптином клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Комбінація з інгібіторами АПФ

Можливий підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту [АПФ] (див. розділ «Побічні реакції»).

Як і у випадку з іншими пероральними протидіабетичними лікарськими засобами, певні активні речовини, включаючи тіазиди, кортикостероїди, препарати гормонів щитовидної залози та симпатоміметики, можуть зменшувати гіпоглікемічний ефект вілдагліптину.

Особливості застосування

Під час лікування діабету необхідно завжди дотримуватися низькокалорійної дієти та контролювати вагу. Важлива регулярна фізична активність. Рекомендації доцільні не тільки при первинній терапії діабету, але і як доповнення до медикаментозного лікування.

Гліптар® не є замінником інсуліну для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом.

Порушення функції нирок

Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок, а також пацієнтів з нирковою недостатністю в термінальній стадії (ННТС) на гемодіалізі обмежений. Тому застосування лікарського засобу Гліптар® не рекомендовано цим групам пацієнтів.

Порушення функції печінки

Гліптар® не рекомендований для застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ (аланінамінотрансферази) або АСТ (аспартатамінотрансферази) більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми.

Кліренс креатиніну слід перевіряти перед початком лікування та регулярно під час лікування.

Контроль рівнів ферментів печінки

Рідко повідомлялося про порушення функції печінки (включаючи гепатит). У таких випадках у пацієнтів перебіг ускладнення був переважно безсимптомним, без клінічних наслідків, а показники тестів функції печінки (ТФП) після припинення лікування поверталися до

нормальних рівнів. Перед початком лікування препаратом Гліптар® потрібно зробити ТФП з метою визначення у пацієнта вихідних показників. Слід проводити моніторинг результатів ТФП під час лікування препаратом протягом першого року лікування з інтервалом один раз на тричотири місяці, а також періодично пізніше.

У пацієнтів, у яких спостерігалися підвищені рівні трансаміназ, слід проводити повторний моніторинг функції печінки для підтвердження результатів, а також подальший моніторинг з частим проведенням тестів функції печінки, доки порушені рівні не повернуться до нормальних показників. Якщо підвищення рівня АЛТ або АСТ у 3 або більше разів вище за верхню межу норми, то рекомендується припинити лікування препаратом Гліптар®. Пацієнти, у яких виникли жовтяниця або інші ознаки порушення функції печінки, повинні припинити застосування лікарського засобу Гліптар®. Після припинення лікування препаратом та нормалізації результатів ТФП лікування вілдагліптином не слід розпочинати знову.

Серцева недостатність

Клінічне дослідження застосування вілдагліптину пацієнтам із серцевою недостатністю I–III функціональних класів за класифікацією NYHA (функціональна класифікація хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів) показало, що лікування вілдагліптином не пов'язане зі зміною функції лівого шлуночка або з погіршенням наявної застійної серцевої недостатності. Клінічний досвід застосування пацієнтам із серцевою недостатністю III функціонального класу за класифікацією NYHA все ще обмежений, а результати не переконливі.

Досвід застосування вілдагліптину під час клінічних досліджень пацієнтам із серцевою недостатністю IV функціонального класу за класифікацією NYHA відсутній, тому застосовувати препарат цим пацієнтам не рекомендується.

Розлади з боку шкіри

У доклінічних токсикологічних дослідженнях повідомлялося про випадки ураження шкіри, включаючи утворення пухирів та виразок на кінцівках у мавп. Хоча в ході клінічних досліджень не було відзначено збільшення частоти ураження шкіри, досвід щодо ускладнень з боку шкіри у пацієнтів з цукровим діабетом обмежений.

Крім того, у постмаркетинговий період застосування препарату повідомлялося про випадки бульозного та ексфоліативного ураження шкіри.

Таким чином, відповідно до стандартного догляду за пацієнтами з цукровим діабетом рекомендується спостереження для виявлення порушень з боку шкіри, таких як утворення пухирів або виразок.

Панкреатит

Застосування лікарського засобу Гліптар® пов'язано з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Пацієнти повинні бути проінформовані про характерні симптоми гострого панкреатиту. Слід дотримуватися обережності для пацієнтів з гострим панкреатитом в анамнезі.

Якщо підозрюється розвиток панкреатиту, застосування лікарського засобу Гліптар® не слід продовжувати. У разі підтвердження діагнозу гострий панкреатит застосування лікарського засобу Гліптар® не слід поновлювати.

Гіпоглікемія

Застосування сульфонілсечовини, як відомо, призводить до розвитку гіпоглікемії. Пацієнти, які отримують Гліптар® у комбінації з сульфонілсечовиною, можуть бути схильні до розвитку гіпоглікемії. Таким чином, для зниження ризику розвитку гіпоглікемії можливе застосування більш низьких доз сульфонілсечовини.

Інші

До складу лікарського засобу Гліптар®, таблетки, входить лактоза. Пацієнтам із рідкісними спадковими станами: непереносимістю лактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози та галактози – Гліптар® протипоказаний.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (менше 23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Дотепер немає відповідних досліджень застосування вілдагліптину вагітним жінкам.

Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність при застосуванні високих доз препарату. Потенційний ризик для людини невідомий. Через відсутність даних вілдагліптин не слід застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає вілдагліптин у грудне молоко. Дослідження на тваринах виявили наявність вілдагліптину в молоці тварин. Гліптар® не слід призначати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Досліджень щодо впливу лікарського засобу Гліптар® на фертильність людини не проводилося.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Дослідження щодо впливу лікарського засобу на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами не проводилися. Пацієнти, які відчувають запаморочення, не повинні керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Дорослі

При застосуванні як монотерапії, у комбінації з метформіном, у комбінації з тіазолідиндіоном, у

комбінації з метформіном і сульфонілсечовиною або в комбінації з інсуліном (з або без метформіну) рекомендована добова доза відагліптину становить 100 мг, яку призначають у вигляді однієї дози 50 мг вранці та однієї дози 50 мг увечері.

При застосуванні в подвійній комбінації з похідними сульфонілсечовини рекомендована доза відагліптину становить 50 мг 1 раз на добу, вранці. У цій популяції пацієнтів відагліптин у дозі 100 мг на добу був не більш ефективний, ніж відагліптин 50 мг 1 раз на добу.

При застосуванні в комбінації з похідними сульфонілсечовини для зниження ризику розвитку гіпоглікемії можливе застосування менших доз сульфонілсечовини.

Дози вище 100 мг не рекомендуються.

Якщо дозу лікарського засобу Гліптар® пропущено, її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу в один день.

Безпека та ефективність відагліптину як потрібної пероральної терапії в комбінації з метформіном і тіазолідиндіоном не встановлені.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з порушеннями функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну ≥ 50 мл/хв) немає потреби у корекції дози лікарського засобу Гліптар®. Для пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок або з нирковою недостатністю в термінальній стадії (ННТС) рекомендована доза препарату становить 50 мг 1 раз на добу. (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Лікарський засіб Гліптар® не рекомендується застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки, в тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ у 3 рази перевищував верхню межу норми (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування

Лікарський засіб Гліптар® можна застосовувати незалежно від вживання їжі (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

Дітям та підліткам віком до 18 років застосування лікарського засобу Гліптар® не рекомендується через відсутність даних про безпеку та ефективність (див. розділ

«Фармакодинаміка»).

Передозування

Інформація щодо передозування лікарського засобу Гліптар[®] є обмеженою.

Симптоми

Дані про можливі симптоми передозування було отримано в процесі дослідження переносимості підвищення дози за участю здорових добровольців, які приймали вілдагліптин протягом 10 днів. При дозуванні 400 мг спостерігалися три випадки виникнення м'язового болю, а також кілька випадків легкої та короточасної парестезії, гарячки, розвитку набряків та тимчасового підвищення рівнів ліпази. При дозуванні 600 мг у одного із добровольців виник набряк ніг та рук, значне підвищення рівня фосфокінази креатиніну (ФКК), що супроводжувалося підвищенням рівня АСТ, С-реактивного білка та міоглобіну. Трое добровольців цієї групи мали набряк обох ніг, що у двох випадках супроводжувалося парестезією. Усі симптоми та порушення лабораторних показників зникали після припинення застосування досліджуваного препарату.

Лікування

У випадку передозування рекомендовано проводити підтримувальну терапію. Вілдагліптин не виводиться при гемодіалізі, однак більшість метаболітів гідролізу (LAY 151) можна видалити за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

У рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю щонайменше 12 тижнів дані про безпеку були отримані від 5451 пацієнта, який отримував вілдагліптин у добовій дозі 100 мг (50 мг 2 рази на добу). З цих пацієнтів 4622 пацієнти застосовували вілдагліптин як монотерапію, а 829 пацієнтів отримували плацебо.

Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вілдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Не було виявлено зв'язку між розвитком побічних реакцій та віком чи расою пацієнта, тривалістю прийому препарату або добовою дозою. Зафіксовано гіпоглікемію у пацієнтів, які отримували вілдагліптин одночасно з похідними сульфонілсечовини та інсуліном. Повідомлялося про ризик гострого панкреатиту при застосуванні вілдагліптину (див. розділ «Особливості застосування»).

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

Інфекції та інвазії: дуже часто – назофарингіт; часто – інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку обміну речовин, метаболізму: нечасто – гіпоглікемія.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, тремор, головний біль.

З боку органів зору: часто – затуманення зору.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – запор, нудота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, діарея, біль у животі, в тому числі у верхній частині, блювання; нечасто – метеоризм; рідко – панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: частота невідома* – гепатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – гіпергідроз, висип, свербіж, дерматит; нечасто – кропив'янка; частота невідома* – ексфоліативні та бульозні ураження шкіри, включаючи бульозний пемфігоїд, шкірний васкуліт.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – артралгія, міалгія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: нечасто – еректильна дисфункція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто – астенія, периферичні набряки; нечасто – втома, озноб, збільшення маси тіла.

Лабораторні показники: нечасто – порушення показників функції печінки.

*На основі постмаркетингового досвіду.

-

Опис окремих побічних реакцій

Порушення функції печінки

Повідомлялося про рідкісні випадки порушення функції печінки (включаючи гепатит). У цих випадках пацієнти, як правило, були безсимптомними без клінічних наслідків, а функція печінки нормалізувалася після припинення лікування. За даними контрольованих досліджень монотерапії та додаткової терапії тривалістю до 24 тижнів частота підвищення АЛТ або АСТ $\geq$ у 3 рази вище верхньої межі норми (класифікується як наявне при принаймні 2 послідовних вимірюваннях або під час останнього візиту під час лікування) становила 0,2 %, 0,3 % і 0,2 % для вілдагліптину 50 мг 1 раз на добу, вілдагліптину 50 мг 2 рази на добу та всіх препаратів порівняння відповідно. Ці підвищення трансаміназ зазвичай були безсимптомними, непрогресуючими за характером і не були пов'язані з холестазом або жовтяницею.

Ангіоневротичний набряк

Зафіксовано рідкісні випадки ангіоневротичного набряку при застосуванні вілдагліптину з такою ж частотою, як і у контрольній групі. Повідомлялося про більшу кількість випадків, коли вілдагліптин застосовували в комбінації з інгібітором АПФ. Більшість явищ були легкого ступеня тяжкості та зникали при тривалому лікуванні вілдагліптином.

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія була нечастою при застосуванні вілдагліптину (0,4 %) як монотерапії в порівняльних контрольованих дослідженнях монотерапії з активним препаратом порівняння або плацебо (0,2 %). Не повідомлялося про тяжкі або серйозні випадки гіпоглікемії. При застосуванні як доповнення до метформіну гіпоглікемія виникала у 1 % пацієнтів, які

застосовували вілдагліптин, і у 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. Після додавання піоглітазону гіпоглікемія виникла у 0,6 % пацієнтів, які застосовували вілдагліптин, і у 1,9 % пацієнтів, які отримували плацебо. Після додавання сульфонілсечовини гіпоглікемія виникла у 1,2 % пацієнтів, які застосовували вілдагліптин, і у 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Після додавання сульфонілсечовини та метформіну гіпоглікемія виникла у 5,1 % пацієнтів, які застосовували вілдагліптин, і у 1,9 % пацієнтів, які отримували плацебо. У пацієнтів, які приймали вілдагліптин у комбінації з інсуліном, частота гіпоглікемії становила 14 % для вілдагліптину та 16 % для плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.