

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЙГЛІМЕТ®

(AIGLIMET)

Склад:

діючі речовини: вілдагліптин, метформіну гідрохлорид;

1 таблетка 50 мг/850 мг містить 50 мг вілдагліптину та 850 мг метформіну гідрохлориду;

1 таблетка 50 мг/1000 мг містить 50 мг вілдагліптину та 1000 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, коповідон К 25, кросповідон (тип Б), гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат; плівкова оболонка - Opadry® Yellow 03F520096 (для таблеток 50 мг/850 мг), Opadry® Yellow 03F520097 (для таблеток 50 мг/1000 мг): гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), макрогол, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 50 мг/850 мг: таблетки овальної форми, гладкі з двох сторін, зі скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору з розміром близько 20,7 × 8,8 мм;

таблетки 50 мг/1000 мг: таблетки овальної форми, гладкі з двох сторін, зі скошеними краями, вкриті плівковою оболонкою, темно-жовтого кольору з розміром близько 21,3 × 10,1 мм.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ А10В D08.

-

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Айглімет® є комбінацією двох антиглікемічних речовин із різними механізмами дії, які

покращують контроль глюкози у пацієнтів з діабетом II типу: вілдагліптин, представник сімейства інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) та метформіну гідрохлорид, представник класу бігуанідів.

Вілдагліптин, представник класу речовин, що посилюють роботу острівкового апарату підшлункової залози, є потужним та селективним інгібітором ДПП-4. Метформін діє, головним чином, шляхом зменшення ендогенної продукції глюкози в печінці.

Вілдагліптин

Вілдагліптин діє, головним чином, шляхом пригнічення ДПП-4, ферменту, який відповідає за деградацію інкретинових гормонів ГПП-1 (глюкагонподібного пептиду-1) та ГІП (глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду). Пригнічення вілдагліптином активності ДПП-4 призводить до швидкого та повного збільшення ендогенного рівня інкретинових гормонів ГПП-1 та ГІП після вживання їжі та натще.

Шляхом збільшення ендогенного рівня цих інкретинових гормонів вілдагліптин підвищує чутливість бета-клітин до глюкози, внаслідок чого поліпшується глюкозозалежне виділення інсуліну. Лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу вілдагліптином у дозах від 50 до 100 мг на добу значно покращило маркери функції бета-клітин, включаючи НОМА-β (гомеостатичну модель оцінки функції бета-клітин), відношення проінсуліну до інсуліну та показники чутливості бета-клітин при багаторазовому проведенні тесту толерантності до їжі. В осіб без діабету (з нормальним рівнем глюкози) вілдагліптин не стимулював секрецію інсуліну чи зниження рівня глюкози.

Шляхом підвищення рівня ендогенного ГПП-1 вілдагліптин збільшує чутливість альфа-клітин підшлункової залози до глюкози, внаслідок чого збільшується секреція глюкозо-відповідного глюкагону. Посилене підвищення співвідношення інсулін/глюкагон під час гіперглікемії обумовлює зростання рівня інкретинового гормону, що призводить до зниження продукції глюкози у печінці в умовах натще та після вживання їжі, що призводить до зниження рівня глюкози.

Відомий ефект підвищення рівня ГПП-1 із затримкою шлункового соку не спостерігається при лікуванні вілдагліптином.

Метформіну гідрохлорид

Метформін є пероральним антидіабетичним засобом класу бігуанідів, гіпоглікемічний ефект якого ґрунтується, головним чином, на подоланні резистентності до інсуліну в печінці і м'язах. При наявності інсуліну він знижує як базальний, так і постпрандіальний рівень глюкози в плазмі крові. Метформін не стимулює секрецію інсуліну, тому не призводить до гіпоглікемії при монотерапії.

Метформін може спричиняти зниження глюкози за допомогою трьох механізмів:

- Вироблення глюкози в печінці значною мірою відповідає за гіперглікемію у стані натще. Метформін знижує вироблення глюкози в печінці, що активізується резистентністю до інсуліну шляхом пригнічення глюконеогенезу і глікогенолізу, таким чином одночасно протидіє гіперглікемічному ефекту глюкагону. За допомогою цього механізму метформін знижує гіперглікемію натще.
- Погіршене периферичне поглинання та накопичення глюкози в основному відповідають за постпрандіальну гіперглікемію. Метформін підвищує чутливість клітин до інсуліну,

стимулюючи активність інсулінових рецепторів тирозинкінази, тим самим сприяючи поглинанню глюкози на клітинному рівні. Метформін збільшує пропускну здатність всіх клітинних мембранних транспортерів глюкози (GLUT). Цей ефект метформіну особливо помітний при гіперглікемії. Внутрішньоклітинний синтез глікогену збільшується шляхом стимуляції ключового ферменту – глікогенсинтази. За допомогою цього механізму метформін знижує гіперглікемію після вживання їжі.

- Метформін знижує абсорбцію глюкози у травному тракті, тим самим знижуючи вплив глюкози після вживання їжі.

У людей, незалежно від впливу на глікемію, метформіну гідрохлорид виявляє сприятливий ефект на метаболізм ліпідів. Це було показано для терапевтичних доз у контрольованих, середньострокових або довгострокових клінічних дослідженнях: метформіну гідрохлорид знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

Крім того, в деяких дослідженнях було показано, що метформін підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності. Метформін також виявляє фібринолітичні властивості.

Проспективне рандомізоване дослідження UKPDS (Британське проспективне дослідження цукрового діабету) встановило довгострокові переваги інтенсивного контролю глюкози в крові при діабеті II типу. Аналіз результатів у пацієнтів з надмірною масою тіла, які отримували метформін після недостатньої ефективності виключно дієти, показав:

- значне зниження абсолютного ризику будь-яких пов'язаних із діабетом ускладнень у групі метформіну (29,8 подій/1000 пацієнто-років) порівняно з групою, яка отримувала виключно дієту (43,3 подій/1000 пацієнто-років), $p = 0,0023$, порівняно з комбінованими групами, які отримували сульфонілсечовину та інсулін як монотерапію (40,1 подій/1000 пацієнто-років), $p = 0,0034$;

- значне зниження абсолютного ризику летальних наслідків, пов'язаних із діабетом: метформін 7,5 подій/1000 пацієнто-років, виключно дієта 12,7 подій/1000 пацієнто-років, $p = 0,017$;

- значне зниження абсолютного ризику кількості летальних випадків: метформін 13,5 подій/1000 пацієнто-років порівняно з виключно дієтою 20,6 подій/1000 пацієнто-років ($p = 0,011$) і порівняно з комбінованими групами, які отримували сульфонілсечовину та інсулін як монотерапію, 18,9 подій/1000 пацієнто-років ($p = 0,021$);

- значне зниження абсолютного ризику розвитку інфаркту міокарда: метформін 11 подій/1000 пацієнто-років, виключно дієта 18 подій/1000 пацієнто-років ($p = 0,01$).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Вілдагліптин з метформіном

У дослідженні біоеквівалентності препарату вілдагліптин з метформіном, таблетки різних концентрацій (50 мг/850 мг і 50 мг/1000 мг), порівнювали з комбінацією окремих препаратів вілдагліптину і метформіну гідрохлориду у відповідних дозах. Вживання їжі не впливало на об'єм та ступінь всмоктування вілдагліптину – діючої речовини препарату вілдагліптин з метформіном. Максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) і площа під кривою

«концентрація - час» (AUC) метформіну гідрохлориду при прийомі препарату вілдагліптин з метформіном у дозі 50 мг/1000 мг разом із їжею знижувалися на 26 і 7 % відповідно, а час досягнення (T_{max}) уповільнювався (з 2,0 до 4,0 годин).

Нижче наводяться фармакокінетичні властивості окремих діючих речовин препарату.

Вілдагліптин

Після перорального прийому натще вілдагліптин швидко всмоктується. Абсолютна біодоступність становить 85 %. C_{max} досягається приблизно через 1 годину. Вживання їжі не змінює загальну експозицію (AUC).

Метформіну гідрохлорид

Після перорального прийому метформіну C_{max} досягається приблизно через 2,5 години. Передбачається, що всмоктування здійснюється в основному у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Абсолютна біодоступність метформіну гідрохлориду (таблеток по 850 мг), прийнятому натще, становить у здорових добровольців приблизно від 50 до 60 %. Прийом перорально одноразової дози 500–2500 мг обумовив менш ніж пропорційне збільшення C_{max} , можливо, внаслідок насичувального механізму. При звичайному дозуванні та режимі прийому метформіну рівноважні плазматичні концентрації досягаються у межах 24–48 годин та зазвичай становлять менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях C_{max} не перевищувала 4 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

Вживання їжі знижує об'єм та трохи уповільнює всмоктування метформіну гідрохлориду, про що свідчать приблизно на 40 % менша середня C_{max} , на 25 % менша AUC, а також збільшення на 35 хв T_{max} . Клінічне значення такого зниження невідоме.

Розподіл

Вілдагліптин

Зв'язування вілдагліптину з білками плазми крові низьке (9,3 %), вілдагліптин розподіляється однаково між плазмою та еритроцитами. Середній об'єм розподілу вілдагліптину у стаціонарній фазі після внутрішньовенного введення (V_{ss}) становить 71 л, що вказує на позасудинний розподіл.

Метформіну гідрохлорид

Зв'язування метформіну з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити, ймовірно, являють собою вторинну ділянку розподілу. Середній об'єм розподілу (V_d) становить 63–276 літрів.

Метаболізм

Вілдагліптин

Метаболізм є основним шляхом виведення вілдагліптину у людей (69 % дози). Основний метаболіт LAY151 є фармакологічно неактивним і є продуктом гідролізу ціанового фрагмента (57 % дози), за ним іде продукт гідролізу амідного фрагмента (4 % дози). Вілдагліптин не метаболізується ферментами цитохрому P450.

Метформіну гідрохлорид

Метформін виводиться із сечею у незміненому вигляді. У людини метаболіти не визначені.

Виведення

Вілдагліптин

85 % дози виводиться із сечею, 15 % дози – з калом. Після перорального застосування 23 % дози виводиться із сечею у вигляді незміненого вілдагліптину. Період напіввиведення після перорального застосування становить приблизно 3 години.

Метформіну гідрохлорид

Метформін виводиться з організму із сечею без змін. Нирковий кліренс становить > 400 мл/хв, тобто є приблизно в 3,5 раза більшим, ніж кліренс креатиніну. Відповідно, препарат головним чином виводиться шляхом активної канальцевої секреції. Після перорального прийому кінцевий період напіввиведення становить приблизно 6,5 години. При проведенні вимірювань у цільній крові період напіввиведення становить приблизно 17,6 години. У пацієнтів з нормальною функцією нирок метформін не накопичується в організмі у стандартних дозах (1500 - 2000 мг).

Вілдагліптин

Лінійність/нелінійність

C_{max} для вілдагліптину та AUC збільшувалися майже пропорційно дозуванню в усьому діапазоні терапевтичних доз.

Стать

Не спостерігали жодної різниці у фармакокінетичних параметрах вілдагліптину у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі.

Вік

Концентрація в плазмі крові підвищена у пацієнтів віком від 70 років, проте ці зміни не вважаються клінічно значущими.

Печінкова недостатність

Вплив вілдагліптину (100 мг) не підвищувався після одноразової дози 100 мг у пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю. У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю вплив був збільшений на 22 % (68 % верхньої межі ДІ).

Ниркова недостатність

У процесі дослідження фармакокінетики AUC вілдагліптину збільшувалася в середньому в 1,4; 1,7 та 2 рази у пацієнтів з легкою (кліренс креатиніну [CrCl] 50 - <80 мл/хв), помірною (CrCl 30 - <50 мл/хв) та тяжкою (CrCl <30 мл/хв) нирковою недостатністю відповідно порівняно зі здоровими добровольцями. AUC метаболіту LAY151 збільшувалася в 1,6; 3,2 і 7,3 раза, а метаболіту BQS867 - в 1,4; 2,7 і 7,3 раза у пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого, середнього і тяжкого ступеня тяжкості відповідно. Обмежені дані у пацієнтів із термінальною

стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН) вказують на те, що показники даної групи схожі з такими у пацієнтів з порушеннями функції нирок тяжкого ступеня. LAY151 AUC у пацієнтів із ХНН був у 6,8 раза вищим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Виведення вілдагліптину при гемодіалізі обмежене (через 4 години після одноразового прийому становить 3 % при тривалості процедури більше 3-4 годин).

Вплив метформіну: у пацієнтів із порушеннями функції нирок нирковий кліренс зменшується пропорційно кліренсу креатиніну з продовженням періоду напіввиведення і ризиком накопичення.

Етнічні групи

Обмежені дані свідчать про відсутність впливу етнічної приналежності на фармакокінетику вілдагліптину.

Клінічні характеристики.

Показання.

Айглімет® показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу (як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення контролю глікемії):

- у дорослих пацієнтів, у яких належний рівень глюкози не контролюється монотерапією метформіном;
- у дорослих пацієнтів, які вже отримують комбінацію вілдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів;
- у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету, включаючи інсулін, якщо вони не забезпечують належний контроль рівня глюкози (див. розділи «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до вілдагліптину або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;
- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- діабетична прекома;
- ниркова недостатність або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Особливості застосування»);
- гострі стани, які можуть змінювати функцію нирок, такі як дегідратація, тяжка інфекція, шок, внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин (див. розділ «Особливості застосування»);

- гострі або хронічні захворювання, які можуть призвести до тканинної гіпоксії, такі як серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- порушення функції печінки (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування» та «Побічні реакції»);
- гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм;
- період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Офіційні дослідження лікарської взаємодії препарату вілдагліптин з метформіном не проводилися. Нижче наведено відомості про взаємодії діючих речовин, вілдагліптину та метформіну окремо.

Вілдагліптин

Оскільки вілдагліптин не є субстратом ферментів цитохрому Р (СYP) 450 і не гальмує та не індукує ферменти системи СYP 450, малоймовірно, щоб вілдагліптин при одночасному застосуванні взаємодіяв із субстратами, інгібіторами або індукторами цих ферментів.

Результати клінічних досліджень, проведених з пероральними антидіабетичними препаратами піоглітазоном, метформіном та глібуридом у комбінації з вілдагліптином, не виявили клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій у цільовій популяції.

Дослідження лікарської взаємодії з дигоксином (субстрат Р-глікопротеїну) та варфарином (субстрат СYP2C9) за участю здорових добровольців не виявили клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні з вілдагліптином.

Дослідження взаємодії лікарських засобів за участю здорових добровольців проводилися з амлодипіном, раміприлом, валсартаном та симвастатином. У цих дослідженнях не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій після сумісного застосування з вілдагліптином. Однак це не було встановлено у цільовій популяції.

Комбінація з інгібіторами АПФ

У пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ, може підвищуватися ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Побічні реакції»).

Як і у випадку з іншими пероральними антидіабетичними лікарськими засобами, гіпоглікемічний ефект вілдагліптину може бути знижений певними активними речовинами, включаючи тіазиди, кортикостероїди, препарати щитовидної залози та симпатоміметики.

Метформіну гідрохлорид

Нерекомендовані комбінації

Алкоголь. При гострій алкогольній інтоксикації у пацієнтів, які приймають метформін, існує підвищений ризик розвитку лактоацидозу, особливо після голодування або при

недостатності харчування або порушенні функції печінки.

Йодовмісні контрастні речовини. Прийом метформіну необхідно припинити до або під час процедури візуалізації та не поновлювати його прийом щонайменше через 48 годин після неї, за умови, що функція нирок була повторно оцінена і визнана стабільною (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Комбінації, що вимагають обережності при застосуванні

Деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на функцію нирок, що може збільшити ризик розвитку лактоацидозу, наприклад НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики, особливо петльові діуретики. При застосуванні таких препаратів з метформіном необхідний ретельний контроль функції нирок.

Глюкокортикоїди, бета-2-агоністи та діуретики мають внутрішню гіперглікемічну активність. Пацієнта слід інформувати про необхідність частішого контролю рівня глюкози в крові, особливо на початку лікування. У разі необхідності може знадобитися корекція дози лікарського засобу під час супутньої терапії та при її припиненні.

Інгібітори АПФ можуть зменшити рівень глюкози в крові. Якщо необхідно, дозування антигіперглікемічного лікарського засобу слід коригувати під час сумісної терапії з іншими лікарськими засобами.

Одночасне застосування лікарських засобів, які впливають на загальні ниркові каналцеві транспортні системи, що беруть участь у нирковій елімінації метформіну (наприклад, інгібітори органічного катіонного транспортера-2 [ОСТ2] / інгібітори багатокomпонентної екскреції лікарських засобів і токсинів [МАТЕ], такі як ранолазин, вандетаніб, долутегравір і циметидин), може підвищити системну експозицію метформіну.

Особливості застосування.

Загальні

Айглімет[®] не замінює інсулін для інсулінзалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу.

Лактоацидоз

Лактоацидоз – надзвичайно рідкісне, однак серйозне метаболічне ускладнення, найчастіше виникає при порушенні функції нирок, кардіореспіраторних захворюваннях або сепсисі. Накопичення метформіну відбувається при гострих порушеннях функції нирок та підвищує ризик розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (сильна діарея або блювання, гарячка або зменшення споживання рідини) слід тимчасово припинити застосування метформіну та звернутися до лікаря.

Лікарські засоби, що можуть спричинити гострі порушення функції нирок (такі як гіпотензивні засоби, діуретики та НПЗЗ) слід призначати з обережністю пацієнтам, які отримують метформін. Інші фактори ризику лактоацидозу – надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність, неадекватно контрольований діабет, кетоз, тривале голодування та будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також одночасне застосування лікарських засобів, що можуть спричиняти лактоацидоз (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, які здійснюють догляд за ними, повинні бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі, м'язовими судомами, астеною, гіпотермією, у подальшому можливий розвиток коми. У разі розвитку симптомів лактоацидозу пацієнт повинен припинити прийом метформіну та негайно звернутися за медичною допомогою. Лабораторна діагностика – зниження рН крові (<7,35), підвищений рівень лактату у плазмі крові (> 5 ммоль/л) та збільшений аніонний інтервал і співвідношення лактат/піруват.

Введення йодованих контрастних засобів

Внутрішньосудинне введення йодованих контрастних речовин може призвести до контраст-індукованої нефропатії, що спричиняє накопичення метформіну та підвищує ризик розвитку молочнокислого ацидозу. Прийом метформіну слід припинити до або під час процедури візуалізації та не поновлювати його прийом щонайменше через 48 годин після неї за умови, що функція нирок була повторно оцінена і визнана стабільною (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок

ШКФ слід оцінювати перед початком лікування та регулярно після нього (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Метформін протипоказаний пацієнтам зі ШКФ < 30 мл/хв і його слід тимчасово відмінити за наявності стану, що змінює функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Супутні лікарські засоби, які можуть впливати на функцію нирок, призводити до значних змін гемодинаміки або пригнічувати нирковий транспорт та збільшувати системну експозицію метформіну, слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки

Вілдагліптин не слід застосовувати для лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки, включаючи пацієнтів, у яких рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) до початку лікування перевищує верхню межу норми (ВМН) більше ніж у 3 рази (див. розділи «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Контроль рівня печінкових ферментів

При застосуванні вілдагліптину були зареєстровані рідкісні випадки порушення функції печінки (включаючи гепатит). У цих випадках у пацієнтів зазвичай не спостерігалися симптоми та клінічні ускладнення і функціональні печінкові проби (ФПП) поверталися до нормального рівня після припинення лікування. До початку лікування препаратом Айглімет® слід проводити ФПП для визначення їх вихідного рівня у пацієнтів. Потрібно проводити контроль ФПП кожні 3 місяці під час лікування впродовж першого року лікування, а також періодично після цього. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення рівня трансаміназ, потребують повторної оцінки функції печінки для підтвердження зміни показників, після чого слід часто проводити ФПП, доки змінені показники не повернуться до нормального рівня. Якщо зберігається перевищення ВМН показників АСТ та АЛТ більше ніж у 3 рази, рекомендується відмінити лікування препаратом Айглімет®. Пацієнти, у яких розвивається жовтяниця або інші ознаки, що вказують на порушення функції печінки, потребують припинення лікування препаратом Айглімет®.

Після припинення лікування препаратом Айглімет® та нормалізації ФПП повторне лікування цим препаратом розпочинати не слід.

Розлади з боку шкіри

У доклінічних токсикологічних дослідженнях вілдагліптину повідомлялося про ураження шкіри, включаючи утворення пухирів та виразок на кінцівках тварин. Хоча в процесі клінічних досліджень не було відзначено збільшення частоти ураження шкіри, досвід щодо ускладнень з боку шкіри у пацієнтів із цукровим діабетом був обмежений. Крім того, мали місце післяреєстраційні повідомлення про бульозні та ексфолювативні ураження шкіри. Таким чином, при проведенні регулярного догляду за пацієнтами з цукровим діабетом рекомендується контроль за порушеннями з боку шкіри, такими як утворення пухирів або виразок.

Панкреатит

При проведенні післяреєстраційного спостереження мали місце небажані реакції у вигляді гострого панкреатиту. Пацієнти повинні бути проінформовані про характерний симптом гострого панкреатиту – стійкий, сильний біль у животі.

Після припинення лікування вілдагліптином відбувалося припинення проявів панкреатиту. При підозрі на панкреатит слід припинити прийом вілдагліптину та інших потенційно небезпечних з цієї точки зору препаратів.

Гіпоглікемія

Відомо, що похідні сульфонілсечовини спричиняють гіпоглікемію. Пацієнти, які отримують Айглімет® у поєднанні із сульфонілсечовиною, мають ризик виникнення гіпоглікемії. Для зниження ризику розвитку гіпоглікемії доцільно застосування найнижчих доз сульфонілсечовини.

Хірургічні втручання

Оскільки Айглімет® містить метформін, лікування цим препаратом слід припинити за 48 годин до планового хірургічного втручання із загальною, спінальною або епідуральною анестезією і не відновлювати раніше ніж через 48 годин після цього (за умови нормальної функції нирок та перорального вживання їжі).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність при застосуванні високих доз вілдагліптину. Щодо метформіну дослідження на тваринах не показали репродуктивної токсичності. Дослідження на тваринах, що були проведені із застосуванням вілдагліптину та метформіну, не виявили ознак тератогенності, але були зафіксовані фетотоксичні ефекти при токсичних для вагітних самок дозах. Потенційний ризик для людей невідомий. Лікарський засіб Айглімет® не слід застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю

Дослідження на тваринах показали виділення метформіну та вілдагліптину в молоко. Невідомо, чи виділяється вілдагліптин у грудне молоко людини, але відомо, що метформін виділяється у грудне молоко людини у невеликій кількості. Враховуючи пов'язаний із метформіном потенційний ризик неонатальної гіпоглікемії та відсутність даних про вплив вілдагліптину, лікарський засіб Айглімет® не слід застосовувати жінкам у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження щодо впливу препарату Айглімет® на фертильність людини не проводилися.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводилися дослідження впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Тому хворі, у яких може виникнути запаморочення, повинні уникати діяльності, пов'язаної з керуванням автотранспортом або роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування антигіперглікемічного лікування для контролю діабету II типу слід обирати індивідуально на основі поточного режиму терапії, ефективності та переносимості. При застосуванні препарату Айглімет® не слід перевищувати максимальну добову дозу вілдагліптину (100 мг).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Рекомендована початкова доза препарату Айглімет® повинна визначатися на основі поточного режиму застосування вілдагліптину та/або метформіну.

Прийом препарату Айглімет® одночасно з їжею або одразу після вживання їжі може знизити шлунково-кишкові розлади, пов'язані із застосуванням метформіну.

Лікування препаратом Айглімет® можна розпочати з прийому таблеток 50 мг/850 мг чи 50 мг/1000 мг 2 рази на добу (одна таблетка вранці та одна таблетка ввечері).

Для пацієнтів, чий стан не контролюється належним чином при застосуванні монотерапії метформіну гідрохлоридом у максимально переносимих пацієнтами дозах.

Початкова доза препарату Айглімет® повинна складатися з вілдагліптину 50 мг 2 рази на добу (загальна добова доза – 100 мг) та метформіну в дозі, яку пацієнт вже приймає.

Для пацієнтів, які переходять з одночасного прийому вілдагліптину та метформіну як окремих препаратів.

Початкова доза препарату Айглімет® повинна відповідати дозам вілдагліптину та метформіну, які застосовувалися до цього.

Для пацієнтів, чий стан не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та препаратів сульфонілсечовини.

Виходячи з поточної дози метформіну, Айглімет® слід приймати у дозі 50 мг/850 мг або 50 мг/1000 мг 2 рази на добу. При застосуванні у комбінації зі сульфонілсечовиною слід розглянути необхідність застосування меншої дози сульфонілсечовини, щоб зменшити ризик розвитку гіпоглікемії.

Застосування у комбінації з інсуліном та максимально переносимими пацієнтами дозами метформіну.

Рекомендована доза лікарського засобу Айглімет® повинна складатися з вілдагліптину 50 мг 2 рази на добу (загальна добова доза – 100 мг) та метформіну у дозі, яку пацієнт вже приймає.

Безпека та ефективність застосування вілдагліптину та метформіну як потрійної пероральної терапії у поєднанні з тiazолідиндіонами не встановлені.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Оскільки метформін виводиться нирками, а пацієнти літнього віку мають тенденцію до зниження функції нирок, під час прийому препарату Айглімет® вони потребують регулярного контролю функції нирок.

Порушення функції нирок

ШКФ слід оцінювати перед початком лікування препаратами, що містять метформін та принаймні щорічно після цього. У пацієнтів із підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та у людей літнього віку функцію нирок слід оцінювати частіше, наприклад кожні 3-6 місяців.

Максимальну добову дозу метформіну бажано розділити на 2-3 добові дози. Перед початком застосування препаратів, що містять метформін, у пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв слід оцінити наявність факторів, що можуть збільшити ризик лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»), слід переглянути, перш ніж розглядати можливість застосування метформіну у пацієнтів.

Якщо немає потрібного дозування препарату Айглімет[®], замість фіксованої комбінації слід застосовувати окремі монопрепарати.

ШКФ мл/хв	Метформін	Вілдагліптин
60-89	Максимальна добова доза становить 3000 мг. Зменшення дози можна розглядати при зниженні функції нирок.	Відсутня необхідність корекції дози.
45-59	Максимальна добова доза становить 2000 мг. Початкова доза становить максимум половину максимальної дози.	Максимальна добова доза - 50 мг.
30-44	Максимальна добова доза становить 1000 мг. Початкова доза становить максимум половину максимальної дози.	
<30	Метформін протипоказаний.	

Порушення функції печінки

Лікарський засіб Айглімет[®] не слід застосовувати для лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки, включаючи пацієнтів, у яких рівень АЛТ або АСТ до початку лікування перевищує ВМН більше ніж у 3 рази.

Діти.

Айглімет[®] не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). Безпека та ефективність застосування препарату для дітей та підлітків не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Про випадки передозування препарату не повідомлялося.

Вілдагліптин

Інформація щодо передозування вілдагліптину обмежена.

Симптоми. При застосуванні препарату в дозі 400 мг було зареєстровано три випадки болю у м'язах та окремі випадки легкої та транзиторної парестезії, гарячки, набряків та транзиторного підвищення рівня ліпази. При дозі 600 мг у одного пацієнта зафіксовано набряк ступень та кистей, значне підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), яке супроводжувалося збільшенням рівня АСТ, С-реактивного білка і міоглобіну. У трьох інших пацієнтів цієї ж дозової групи був набряк обох ступень, що супроводжувався у двох випадках парестезією. Після припинення застосування досліджуваного препарату всі симптоми і зміни у лабораторних показниках минули.

Лікування. У разі передозування лікарський засіб слід відмінити та пацієнту слід забезпечити симптоматичне і підтримуюче лікування. Вілдагліптин не піддається діалізу, але основний

гідролізний метаболіт вілдагліптину може бути виведений за допомогою гемодіалізу.

Метформін

Симптоми. Значне передозування метформіну (або наявний ризик лактоацидозу) може призвести до лактоацидозу, який потребує невідкладної медичної допомоги та лікування у медичному закладі.

Лікування. Найефективнішим заходом для виведення з організму метформіну є гемодіаліз. Однак вілдагліптин не виводиться шляхом гемодіалізу, на відміну від його основного метаболіту гідролізу (LAY 151). Рекомендована підтримувальна терапія.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Дані з безпеки були отримані загалом від 6 197 пацієнтів, які застосовували вілдагліптин/метформін у рандомізованих плацебоконтрольованих дослідженнях. З цих пацієнтів 3 698 пацієнтів отримували вілдагліптин/метформін і 2 499 пацієнтів отримували плацебо/метформін.

Терапевтичних клінічних досліджень вілдагліптину / метформіну гідрохлориду не проводилося. Проте було продемонстровано біоеквівалентність комбінації вілдагліптину / метформіну гідрохлориду й одночасно застосовуваних окремих препаратів вілдагліптину і метформіну (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Більшість побічних реакцій були легкими та транзиторними і не потребували припинення лікування.

Не було виявлено зв'язку між побічними реакціями і віком, етнічною приналежністю, експозицією або добовою дозою. Застосування вілдагліптину асоціюється з ризиком розвитку панкреатиту. Повідомлялося про молочнокислий ацидоз після застосування метформіну, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Перелік побічних реакцій

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин як монотерапію та додаткову терапію в процесі подвійних сліпих досліджень, перераховані нижче за класами систем органів та абсолютною частотою. При оцінюванні частоти виникнення побічних реакцій використано такі критерії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10,000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не підлягає оцінці за наявними даними).

У кожній об'єднаній за частотою групі побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії

Часто: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт.

Порушення з боку метаболізму та обміну речовин

Нечасто: гіпоглікемія, втрата апетиту. Дуже рідко*: зниження всмоктування вітаміну В₁₂ та молочнокислий ацидоз.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, головний біль, тремор. Нечасто: металевий присмак.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: блювання, діарея, нудота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, метеоризм, запор, біль у животі, включаючи верхню частину. Нечасто: панкреатит.

Гепатобіліарні розлади

Нечасто: гепатит.

З боку шкіри та підшкірної жирової клітковини

Часто: гіпергідроз, свербіж, висипання, дерматит. Нечасто: еритема, кропив'янка. Частота невідома†: ексфоліативні та бульозні ураження шкіри, у тому числі бульозний пемфігоїд, шкірний васкуліт.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини

Часто: артралгія. Нечасто: міалгія.

Порушення загального характеру

Часто: астенія. Нечасто: втома, озноб, периферичні набряки.

Лабораторні дослідження

Нечасто: відхилення від норми показників функції печінки.

* Побічні реакції, які спостерігалися у пацієнтів, що отримували метформін як монотерапію, і які не спостерігалися у пацієнтів, що отримували комбінацію вілдагліптин метформін у фіксованій дозі. За додатковою інформацією потрібно звертатись до короткої характеристики лікарського засобу метформіну.

† На основі постмаркетингового досвіду.

Опис окремих побічних реакцій

Вілдагліптин

Печінкова недостатність

Повідомлялося про рідкісні випадки порушення функції печінки (включаючи гепатит) при застосуванні вілдагліптину. У цих випадках порушення, як правило, мали безсимптомний перебіг без клінічних наслідків, а функція печінки поверталася до норми після припинення лікування. За даними контрольованих досліджень монотерапії та додаткової терапії тривалістю

до 24 тижнів, частота підвищення рівня АЛТ або АСТ $\geq 3 \times$ ВМН (принаймні при 2 послідовних вимірюваннях або під час останнього візиту на лікування) становила 0,2 %, 0,3 % та 0,2 % при застосуванні вілдагліптину 50 мг один раз на добу, вілдагліптину 50 мг двічі на добу та всіх порівняльних препаратів відповідно. Ці підвищення рівня трансаміназ загалом були безсимптомними, не прогресували і не були пов'язані з холестаазом або жовтяницею.

Ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про рідкісні випадки ангіоневротичного набряку при застосуванні вілдагліптину — частота була такою ж, як і в групі контролю. Більша частота випадків ангіоневротичного набряку спостерігалася при застосуванні вілдагліптину в комбінації з інгібітором АПФ. В основному явища були легкого ступеня тяжкості та минали при продовженні лікування вілдагліптином.

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія була нечастим явищем при застосуванні вілдагліптину (0,4 %) як монотерапії у порівняльних контрольованих дослідженнях монотерапії з активним компаратором або плацебо (0,2 %). Про тяжкі або серйозні випадки гіпоглікемії не повідомлялося. При застосуванні вілдагліптину як доповнення до метформіну гіпоглікемія виникала у 1 % пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і у 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. При додаванні піоглітазону гіпоглікемія виникала у 0,6 % пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і в 1,9 % пацієнтів, які отримували плацебо. При додаванні сульфонілсечовини гіпоглікемія виникала у 1,2 % пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і у 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. При додаванні сульфонілсечовини і метформіну гіпоглікемія виникала у 5,1 % пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і у 1,9 % пацієнтів, які отримували плацебо. У пацієнтів, які приймали вілдагліптин у комбінації з інсуліном, частота виникнення гіпоглікемії становила 14 % у групі вілдагліптину і 16 % у групі плацебо.

Метформін

Зниження абсорбції вітаміну В₁₂

Зниження абсорбції вітаміну В₁₂ зі зниженням його рівня в сироватці крові спостерігалось дуже рідко у пацієнтів, які лікувалися метформіном протягом тривалого періоду. Розгляд такої етіології рекомендується, якщо у пацієнта спостерігається мегалобластична анемія.

Функція печінки

Повідомлялося про поодинокі випадки відхилень у показниках функції печінки або про зникнення гепатиту після відміни метформіну.

Шлунково-кишкові розлади

Шлунково-кишкові побічні реакції виникають найчастіше на початку терапії і в більшості випадків минають спонтанно. Для їх попередження рекомендується розділити добову дозу метформіну на два прийоми під час або після вживання їжі. Повільне підвищення дози може також покращити переносимість з боку шлунково-кишкового тракту.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак», Україна (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника Оман Фармасьютікал Продактс Ко. ЛЛС, Оман).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.