

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛІПТАР®

(GLIPTAR)

Склад:

діюча речовина: 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).

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

Внаслідок підвищення ендogenous 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.

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 екстраваскулярний 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 мікосомах 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 індукує 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 [¹⁴C]-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.

Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II.

Як монотерапія:

– для пацієнтів, у яких застосування тільки дієти та фізичних вправ не забезпечує достатнього контролю, а також для пацієнтів, у яких застосування метформіну вважається неприйнятним через наявність протипоказань або непереносимості.

У складі подвійної пероральної терапії в комбінації з:

– метформіном для пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування максимально переносимої дози при проведенні монотерапії метформіном;

– сульфонілсечовиною для пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування максимальної переносимої дози сульфонілсечовини, та для пацієнтів, для яких застосування метформіну вважається неприйнятним через наявність протипоказань або непереносимості;

– тіазолідиндіоном для пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем, для яких застосування тіазолідиндіону вважається прийнятним.

У складі потрійної пероральної терапії в комбінації з:

– сульфонілсечовиною та метформіном, коли дієта і фізичні вправи разом з подвійною терапією цими лікарськими засобами не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

В комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

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 2,5 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 три-чотири 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 ексfolіативного 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.

Міопатія/рабдоміоліз

Під час застосування вілдагліптину повідомлялося про міопатії, що проявляються м'язовим болем, слабкістю або чутливістю разом із різко підвищеним рівнем креатинкінази [КК] (у 10 разів вище верхньої межі норми). Міопатія іноді може мати форму рабдоміолізу, з гострою нирковою недостатністю або без, внаслідок міоглобінурії; летальні випадки трапляються рідко.

Лікарям слід з обережністю призначати Гліптар® пацієнтам із факторами схильності до рабдоміолізу. Перед початком лікування потрібно визначити рівень креатинкінази у пацієнтів:

- з порушенням функції нирок;
- з неконтрольованим гіпотиреозом;
- зі спадковими захворюваннями м'язів в особистому або сімейному анамнезі;
- із м'язовою токсичністю статинів або фібратів в анамнезі;
- з алкогольною залежністю;
- похилого віку (≥ 65 років): слід розглянути необхідність вимірювання КК за наявності інших факторів схильності до рабдоміолізу;
- жіночої статі.

Ризик лікування препаратом слід розглядати у співвідношенні з потенційною користю.

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.

Дозу лікарського засобу Гліптар® слід підбирати індивідуально.

Монотерапія

Рекомендована доза лікарського засобу Гліптар® при застосування як монотерапії становить 50 мг один або два рази на добу.

Комбінована терапія

У комбінації з інсуліном (з метформіном або без) рекомендована доза лікарського засобу Гліптар® становить 50 мг один або два рази на добу залежно від функції нирок (див. підрозділ «Дозування для пацієнтів з порушеннями функції печінки або нирок» нижче).

У комбінації з метформіном або в комбінації з метформіном і сульфонілсечовиною рекомендована доза лікарського засобу Гліптар® становить 50 мг двічі на день.

У комбінації з сульфонілсечовиною або тіазолідиндіоном рекомендована доза Гліптар® становить 50 мг один раз на добу.

У поєднанні з сульфонілсечовиною може розглядатися менша доза сульфонілсечовини для зниження ризику гіпоглікемії.

Дозування більше 50 мг двічі на день не рекомендується.

Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

Дозування для пацієнтів з порушеннями функції печінки або нирок

Гліптар® не рекомендується застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки, в тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більш як у 2,5 раза вищий за верхню межу норми.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну ≥ 50 мл/хв, що

відповідає рівню креатиніну в сироватці крові ≤ 150 мкмоль/л у чоловіків та ≤ 133 мкмоль/л у жінок) 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 один раз на добу.

Дозування для пацієнтів літнього віку

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Діти.

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

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 короткочасної 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. Троє 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.

У ході проведення контрольованих досліджень тривалістю не менше 12 тижнів за участю загалом 3784 пацієнтів, які приймали вілдагліптин у добовій дозі 50 мг (один раз на добу) або 100 мг (по 50 мг два рази на добу або 100 мг один раз на добу), були отримані дані з безпеки застосування препарату. З цих пацієнтів 2264 пацієнти отримували вілдагліптин як монотерапію і 1520 пацієнтів отримували вілдагліптин у поєднанні з іншим лікарським засобом. 2682 пацієнти отримували лікування вілдагліптином у дозі 100 мг на добу (або по 50 мг два рази на добу, або 100 мг один раз на добу), а 1102 пацієнти отримували лікування

вілдагліптином у дозі 50 мг один раз на добу.

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.

Повідомлялося про окремі випадки розвитку печінкової дисфункції (у тому числі гепатиту). Ці випадки були зазвичай безсимптомними, без клінічних наслідків, а результати тестів функції печінки (ТФП) після припинення лікування поверталися до нормальних. За даними контрольованих досліджень монотерапії та додаткової терапії тривалістю до 24 тижнів, частота підвищення рівнів АЛТ або АСТ у ≥ 3 рази від верхньої межі норми (було виявлено в ході двох послідовних вимірювань або під час заключного візиту) становила 0,2 %, 0,3 % та 0,2 % у разі застосування вілдагліптину в дозі 50 мг один раз на добу, двічі на добу та застосування всіх препаратів порівняння відповідно. Підвищення рівнів трансаміназ були переважно безсимптомними, не прогресували та не були пов'язані з холестазом або жовтяницею.

Поодинокі випадки ангіоневротичного набряку, про які повідомлено у зв'язку із застосуванням вілдагліптину, спостерігалися з такою ж частотою, як і у контрольній групі. Більш високий відсоток таких випадків спостерігався у тій групі, де вілдагліптин застосовувався у комбінації з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Більшість явищ були легкими за тяжкістю та минали на фоні застосування вілдагліптину.

Побічні реакції, що спостерігалися протягом подвійних сліпих досліджень у пацієнтів, які приймали препарат вілдагліптину як монотерапію та у складі комбінованої терапії, вказані нижче для кожного показання за за класом системи органів та абсолютною частотою. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідома частота (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній об'єднаній за частотою групі небажані реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Монотерапія препаратом вілдагліптину. Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин в дозі 100 мг на добу як монотерапію, у процесі проведення подвійних сліпих досліджень (N 1855).

Інфекції та інвазії: дуже рідко — інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт.

З боку обміну речовин: нечасто — гіпоглікемія.

З боку нервової системи: часто — запаморочення, тремор; нечасто — головний біль, втома.

З боку серцево-судинної системи: нечасто — периферичні набряки.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто — запор.

З боку кістково-м'язової та сполучної системи: нечасто — артралгія.

Опис окремих побічних реакцій.

У контрольованих дослідженнях монотерапії вілдагліптином загальна частота випадків дострокового припинення лікування через появу небажаних реакцій не була більшою у пацієнтів, які отримували лікування вілдагліптином у дозі 100 мг на добу (0,3 %), ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (0,6 %) або препарати порівняння (0,5 %).

У порівняльних контрольованих дослідженнях монотерапії випадки гіпоглікемії, що були нечастими, спостерігалися у 0,4 % (7 з 1855) пацієнтів, які отримували лікування вілдагліптином в дозі 100 мг на добу, порівняно з 0,2 % (2 з 1082) пацієнтів у групі лікування активним препаратом порівняння або плацебо, без серйозних або тяжких явищ.

У клінічних дослідженнях, коли вілдагліптин в дозі 100 мг на добу призначався як монотерапія, маса тіла пацієнтів не змінювалася порівняно з вихідним рівнем (-0,3 кг та -1,3 кг при застосуванні вілдагліптину та плацебо відповідно).

Клінічні дослідження тривалістю до 2 років не виявили ніяких додаткових ознак небезпеки або непередбачених ризиків у разі монотерапії вілдагліптином.

Комбінація препарату з метформіном. Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу в комбінації з метформіном, у процесі проведення подвійних сліпих досліджень (N 208).

З боку обміну речовин: часто — гіпоглікемія.

З боку нервової системи: часто — тремор, запаморочення, головний біль; нечасто — стомлення.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто — нудота.

Опис окремих побічних реакцій.

У процесі проведення контрольованих клінічних досліджень комбінації вілдагліптину в дозі 100 мг на добу з метформіном не повідомлялося про відміну лікування через появу небажаних реакцій ні в групі лікування вілдагліптином в дозі 100 мг на добу метформіном, ні в групі прийому плацебо метформіну.

У процесі проведення клінічних досліджень випадки гіпоглікемії спостерігалися часто у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу в комбінації з метформіном (1 %) та нечасто у пацієнтів, які отримували плацебо метформін (0,4 %). У групах прийому вілдагліптину не було зареєстрованого жодного випадку тяжкої гіпоглікемії.

У процесі клінічних досліджень при додаванні до метформіну вілдагліптину в дозі 100 мг на добу маса тіла пацієнтів не змінювалася порівняно з вихідним рівнем (0,2 кг та -1,0 кг у групі прийому вілдагліптину та групі прийому плацебо відповідно).

У процесі проведення клінічних досліджень тривалістю до 2 років і більше не було виявлено жодних додаткових ознак небезпеки або непередбачених ризиків у разі додавання вілдагліптину до метформіну.

Комбінація препарату із сульфонілсечовиною. Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 50 мг в комбінації з сульфонілсечовиною, у ході проведення подвійних сліпих досліджень (N = 170).

Інфекції та інвазії: дуже рідко — назофарингіт.

З боку обміну речовин: часто — гіпоглікемія.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто — запор.

Опис окремих побічних реакцій.

У контрольованих клінічних дослідженнях комбінації вілдагліптину в дозі 50 мг та сульфонілсечовини загальна частота випадків дострокового припинення лікування через появу небажаних реакцій становила 0,6 % у разі застосування комбінації вілдагліптину в дозі 50 мг із сульфонілсечовиною проти 0 % в групі лікування плацебо сульфонілсечовиною.

У клінічних дослідженнях частота випадків гіпоглікемії, коли вілдагліптин в дозі 50 мг один раз на добу був доданий до глімепіриду, становила 1,2 % проти 0,6 % у групі прийому плацебо глімепіриду. У групах лікування вілдагліптином тяжких випадків гіпоглікемії зареєстровано не було.

У процесі клінічних досліджень при додаванні до глімепіриду вілдагліптину в дозі 50 мг на добу маса тіла пацієнтів не змінювалася порівняно з вихідним рівнем (-0,1 кг та -0,4 кг у групі прийому вілдагліптину та групі прийому плацебо відповідно).

Комбінація препарату з тіазолідиндіоном. Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин в дозі 100 мг на добу в комбінації з тіазолідиндіоном, у процесі проведення подвійних сліпих досліджень (N 158).

З боку обміну речовин: часто — збільшення маси тіла; нечасто — гіпоглікемія.

З боку нервової системи: нечасто — головний біль, астенія.

З боку серцево-судинної системи: часто — периферичні набряки.

Опис окремих побічних реакцій.

У процесі контрольованих клінічних досліджень комбінації вілдагліптину в дозі 100 мг на добу та тіазолідиндіону про дострокове припинення лікування через появу небажаних реакцій не повідомлялося ні в групі лікування вілдагліптином в дозі 100 мг на добу та тіазолідиндіоном, ні в групі лікування плацебо тіазолідиндіоном.

У клінічних дослідженнях випадки гіпоглікемії спостерігалися нечасто у пацієнтів, які отримували вілдагліптин піоглітазон (0,6 %), але часто у пацієнтів, які отримували плацебо піоглітазон (1,9 %). У групах лікування вілдагліптином тяжких випадків гіпоглікемії зареєстровано не було.

У дослідженні додаткової терапії з піоглітазоном абсолютний показник зростання маси тіла при застосуванні плацебо та вілдагліптину в дозі 100 мг на добу становив 1,4 та 2,7 кг відповідно.

Відсоткова частка периферичних набряків, коли вілдагліптин у дозі 100 мг на добу додавали до максимальної дози піоглітазону, який застосовували як фоновий препарат (45 мг один раз на добу), становила 7,0 % порівняно з 2,5 % при застосуванні тільки піоглітазону як фонового препарату.

Комбінація препарату з метформіном та сульфонілсечовиною. Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин в дозі 50 мг двічі на добу в комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною (N = 157).

З боку обміну речовин: часто — гіпоглікемія.

З боку нервової системи: часто — запаморочення, тремор.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто — гіпергідроз.

Загальні розлади: часто – астенія.

Опис окремих побічних реакцій.

Про випадки дострокового припинення лікування через появу небажаних реакцій не повідомлялося у групі лікування вілдагліптином метформіном глімепіридом порівняно з 0,6 % у групі лікування плацебо метформіном глімепіридом.

Випадки розвитку гіпоглікемії були поширені в обох групах лікування (5,1 % у групі застосування вілдагліптину метформіну глімепіриду порівняно з 1,9 % у групі застосування плацебо метформіну глімепіриду). Про одне тяжке явище гіпоглікемії повідомлялося в групі застосування вілдагліптину.

Наприкінці дослідження вплив на середні показники маси тіла був нейтральний (0,6 кг у групі застосування вілдагліптину та -0,1 кг у групі застосування плацебо).

Комбінація препарату з інсуліном. Небажані реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин в дозі 100 мг на добу в комбінації з інсуліном (з метформіном або без), у процесі проведення подвійних сліпих досліджень (N = 371).

З боку обміну речовин: часто — знижений рівень глюкози крові.

З боку нервової системи: часто — головний біль, озноб.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто — нудота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; нечасто — діарея, метеоризм.

Опис окремих побічних реакцій.

У процесі проведення контрольованих клінічних досліджень із застосуванням вілдагліптину в дозі 50 мг два рази на добу в комбінації з інсуліном, із супутнім застосуванням метформіну або без, загальна частота випадків дострокового припинення лікування через появу небажаних реакцій становила 0,3 % у групі лікування вілдагліптином, тоді як у групі застосування плацебо випадків дострокового припинення лікування через появу небажаних реакцій не спостерігалось.

Частота випадків гіпоглікемії була однаковою в обох групах лікування (14,0 % у групі лікування вілдагліптином порівняно з 16,4 % у групі застосування плацебо). Поява тяжкого явища гіпоглікемії спостерігалася у 2 пацієнтів з групи лікування вілдагліптином та у 6 пацієнтів з групи застосування плацебо.

Наприкінці дослідження вплив на середні показники маси тіла був нейтральний (маса тіла змінилася на 0,6 кг порівняно з вихідним рівнем у групі лікування вілдагліптином та залишилася без змін у групі застосування плацебо).

Постмаркетинговий досвід.

З боку шлунково-кишкового тракту: частота невідома — панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: частота невідома — гепатит (оборотний після припинення прийому лікарського засобу), відхилення функціональних печінкових проб від норми (оборотні після припинення прийому лікарського засобу).

З боку кістково-м'язової та сполучної системи: частота невідома – міалгія, рабдоміоліз.

З боку шкіри та підшкірних тканин: частота невідома — кропив'янка, бульозне та ексфоліативне ураження шкіри, включаючи бульозний пемфігоїд.

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 їхнім 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 його адреса місця провадження діяльності.

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