

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЙГЛІП®

(AIGLIP)

Склад:

діюча речовина: вілдагліптин;

1 таблетка містить вілдагліптину 50 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглі, з плоскою поверхнею, зі скошеними краями, від білого до світло жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. Код АТХ А10В Н02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вілдагліптин належить до класу речовин, що посилюють роботу бета-клітин острівкового апарату підшлункової залози, 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 ендогенного рівня гормонів інкретину ГПП-1 (глюкагоноподібний пептид 1) та ГІП (глюкозозалежний інсулінотропний пептид) під час голодування та після вживання їжі.

Внаслідок підвищення ендогенних рівнів цих гормонів інкретину вілдагліптин покращує чутливість бета-клітин до глюкози, що призводить до посилення секреції глюкозозалежного інсуліну. Лікування пацієнтів із 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 продукції глюкози під час голодування та після вживання їжі, що спричиняє 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 15 000 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу брали участь у подвійних сліпих плацебо- або активно-контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю лікування понад 2 роки. У цих дослідженнях вілдагліптин застосовували понад 9000 пацієнтам у добових дозах 50 мг один раз на добу, 50 мг двічі на добу або 100 мг один раз на добу. Понад 5000 пацієнтів чоловічої статі та понад 4000 пацієнтів жіночої статі отримували вілдагліптин у дозі 50 мг 1 раз на добу або 100 мг на добу. Понад 1900 пацієнтів віком \geq 65 років отримували вілдагліптин у дозі 50 мг 1 раз на добу або 100 мг на добу. У цих дослідженнях вілдагліптин застосовували як монотерапію пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу, які раніше не отримували лікарських засобів, або в комбінації у пацієнтів, які не контролювали належним чином іншими протидіабетичними лікарськими засобами.

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

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

У 52-тижневому подвійному сліпому контрольованому дослідженні вілдагліптин (50 мг двічі на добу) зменшив початковий рівень HbA_{1c} на -1 % порівняно з -1,6 % для метформіну (з титруванням до 2 г/добу), статистично значуща неінферіорність не була досягнута. Пацієнти, які отримували вілдагліптин, повідомляли про значно нижчу частоту шлунково-кишкових побічних реакцій порівняно з пацієнтами, які отримували метформін.

У 24-тижневому подвійному сліпому контрольованому дослідженні вілдагліптин (50 мг двічі на добу) порівнювали з розиглітазоном (8 мг один раз на добу). Середнє зниження становило -1,20 % для вілдагліптину та -1,48 % для розиглітазону у пацієнтів із

середнім початковим 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, яке тривало 2 роки, вілдагліптин (50 мг двічі на добу) порівнювали з гліклазидом (до 320 мг/добу). Через 2 роки середнє зниження HbA_{1c} становило -0,5 % для вілдагліптину та -0,6 % для гліклазиду порівняно із середнім початковим рівнем HbA_{1c} 8,6 %. Статистично значуща неінферіорність не була досягнута. Вілдагліптин асоціювався з меншою кількістю гіпоглікемічних подій (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 з неадекватним контролем за допомогою метформіну (середня добова доза: 2020 мг). Середнє зниження HbA_{1c} від початкового 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, яке тривало 2 роки, вілдагліптин (50 мг двічі на добу) порівнювали з глімепіридом (до 6 мг/добу, середня доза за 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 HbA_{1c} 7,3 %. Зміна маси тіла при застосуванні вілдагліптину становила -0,2 кг проти 1,6 кг при застосуванні глімепіриду. Частота 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 двічі на добу) порівнювали з гліклазидом (середня добова доза 229,5 мг) у пацієнтів з недостатнім контролем за допомогою метформіну (початкова доза метформіну 1928 мг/добу). Через 1 рік середнє зниження 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 %); була досягнута статистично значуща неінферіорність (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 двічі на добу або 50 мг/1000 мг двічі на добу) як початкової терапії у пацієнтів, які раніше не отримували препарати. Вілдагліптин/метформін 50 мг/1000 мг двічі на добу знижував HbA_{1c} на -1,82 %, вілдагліптин/метформін 50 мг/500 мг двічі на добу на -1,61 %,

метформін 1000 мг двічі на добу до -1,36 % і вілдагліптин 50 мг двічі на добу до -1,09 % від середнього початкового HbA_{1c} 8,6 %. Зниження рівня HbA_{1c}, що спостерігали у пацієнтів із початковим рівнем $\geq 10,0$ %, було більшим.

Було проведено 24-тижневе 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 2 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 HbA_{1c} порівняно з плацебо (різниця -0,53 %) від середнього початкового рівня 7,9 %. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю вілдагліптин суттєво знижував рівень HbA_{1c} порівняно з плацебо (відмінність -0,56 %) від середнього початкового рівня 7,7 %.

Було проведено 24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з участю 318 пацієнтів для оцінки ефективності та безпеки вілдагліптину (50 мг двічі 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 HbA_{1c} порівняно з плацебо. Плацебо-скориговане середнє зниження від середнього початкового рівня HbA_{1c} 8,8 % становило -0,76 %.

24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було проведено з участю 449 пацієнтів для оцінки ефективності та безпеки вілдагліптину (50 мг двічі на добу) у комбінації зі стабільною дозою базального або комбінованого 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 HbA_{1c} порівняно з плацебо. У загальній популяції плацебо-скориговане середнє зниження від середнього початкового HbA_{1c} 8,8 % становило -0,72 %. У підгрупах, які отримували інсулін із супутнім прийомом метформіну або без нього, середнє зниження HbA_{1c}, скориговане на плацебо, становило -0,63 % і -0,84 % відповідно. Частота 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 з участю пацієнтів із запущеним діабетом 2 типу, який не контролюється належним чином інсуліном (короткої та тривалої дії, середня доза інсуліну 80 МО/добу), середнє зниження HbA_{1c} при додаванні вілдагліптину (50 мг двічі на добу) до інсуліну було статистично значущим, ніж у групі плацебо плюс інсулін (0,5 % проти 0,2 %). Частота гіпоглікемії була нижчою в групі вілдагліптину, ніж у групі плацебо (22,9 % проти 29,6 %).

Було проведено 52-тижневе багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження з участю пацієнтів із діабетом 2 типу та застійною серцевою недостатністю (функціональний клас I-III за NYHA) для оцінки ефекту вілдагліптину 50 мг двічі 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 хронічної серцевої недостатності. Загалом оцінені серцево-судинні події були збалансованими. У пацієнтів із серцевою недостатністю III класу по NYHA, які отримували вілдагліптин, спостерігали більше серцевих подій порівняно з плацебо. Однак існував дисбаланс базового серцево-судинного ризику на користь плацебо, а кількість подій була низькою, що не дає можливості зробити чіткі висновки. Вілдагліптин суттєво зменшив HbA_{1c} порівняно з плацебо (різниця 0,6 %) від середнього початкового рівня 7,8 % на 16-му тижні. У підгрупі з класом III за NYHA зниження HbA_{1c} порівняно з плацебо було нижчим (різниця 0,3 %), але цей висновок обмежено невеликою кількістю пацієнтів (n=44). Частота гіпоглікемії в загальній популяції становила 4,7 % і 5,6 % у групах вілдагліптину і плацебо відповідно.

П'ятирічне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження (VERIFY) було проведено з участю пацієнтів з діабетом 2 типу для оцінки ефекту ранньої комбінованої терапії вілдагліптином і метформіном (N = 998) порівняно зі стандартною ініційованою монотерапією метформіном з наступною комбінацією з вілдагліптином (група послідовного лікування) (N = 1003) у вперше діагностованих пацієнтів з діабетом 2 типу. Комбінована схема вілдагліптину 50 мг двічі на добу плюс метформін призвела до статистично та клінічно значущого відносного зниження ризику «часу до підтвердженої початкової неефективності ініційованого лікування» (значення $HbA_{1c} \geq 7\%$) порівняно з монотерапією метформіном у пацієнтів із діабетом 2 типу, які раніше не отримували лікування протягом 5 років дослідження (HR [95 % ДІ]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Частота неефективності ініційованого лікування (значення $HbA_{1c} \geq 7\%$) становила 429 (43,6 %) пацієнтів у групі комбінованого лікування та 614 (62,1 %) пацієнтів у групі послідовного лікування.

Серцево-судинні захворювання

Був проведений мета-аналіз незалежно та проспективно оцінених серцево-судинних подій з 37 клінічних досліджень монотерапії та комбінованої терапії III та IV фази тривалістю більше 2 років (середня експозиція 50 тижнів для вілдагліптину та 49 тижнів для препаратів порівняння), який показав, що лікування вілдагліптином не було пов'язане зі збільшенням серцево-судинного ризику порівняно з препаратами порівняння. Композитна точка оцінених серйозних несприятливих серцево-судинних подій (major adverse cardiovascular events - MACE), включаючи гострий інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинну смерть, була подібною для вілдагліптину порівняно з комбінованим активним контролем та плацебо [коефіцієнт ризику Мантеля-Гензеля (M-H 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 M-H 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 лікування вілдагліптином, і 32 (0,45 %) пацієнтів, які отримували лікування препаратами порівняння, з M-H RR 1,08 (95 % ДІ 0,68-1,70).

Основні результати ефективності вілдагліптину у плацебо контрольованих дослідженнях монотерапії та в дослідженнях додаткової комбінованої терапії (первинна ефективність у популяціях включених у дослідження (ITT))

Таблиця 1

| Плацебо контрольоване дослідження монотерапії | Середній початковий рівень HbA_{1c} (%) | Середня зміна початкового рівня HbA_{1c} (%) на 24 тижні | Середня плацебо коригована зміна початкового рівня HbA_{1c} (%) на 24 тижні (95 % ДІ) |
|--|--|---|--|
| Дослідження 2301: Вілдагліптин 50 мг два рази на добу (N=90) | 8,6 | -0,8 | -0,5* (-0,8, -0,1) |
| Дослідження 2384: Вілдагліптин 50 мг два рази на добу (N=79) | 8,4 | -0,7 | -0,7* (-1,1, -0,4) |
| * p<0,05 при порівнянні з плацебо | | | |
| Дослідження препарату в якості додаткової терапії/Дослідження комбінації препаратів | | | |
| Вілдаголіптин 50 мг два рази на добу метформін (N=143) | 8,4 | -0,9 | -1,1* (-1,4, -0,8) |
| Вілдаголіптин 50 мг два рази на добу гліметірид (N=132) | 8,5 | -0,6 | -0,6* (-0,9, -0,4) |
| Вілдаголіптин 50 мг два рази на добу піоглітазон (N=136) | 8,7 | -1,0 | -0,7* (-0,9, -0,4) |
| Вілдаголіптин 50 мг два рази на добу метформін гліметірид (N=152) | 8,8 | -1,0 | -0,8* (-1,0, -0,5) |
| * p<0,05 при порівнянні з плацебо препарат порівняння | | | |

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому натще вілдаголіптин швидко абсорбується, максимальна концентрація у плазмі крові (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 вілдаголіптину з їжею призводить до зниження C_{max} (19 %). Незважаючи на це, величина змін не є клінічно значущою, тому Айгліп® можна приймати незалежно від прийому їжі. Абсолютна біодоступність становить 85 %.

Розподіл

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

Метаболізм

Метаболізм є основним шляхом виведення вілдаголіптину у людини, що становить 69 %

прийнятої дози. Основний метаболіт, LAY151, фармакологічно неактивний і являє собою продукт гідролізу складової ціану, що становить 57 % дози та супроводжується глюкуронідним (BQS867) та амідним гідролізом (4 % дози). Дані, отримані у 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 [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

C_{max} для вілдагліптину та AUC збільшуються майже пропорційно дозуванню при всьому діапазоні терапевтичного дозування.

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). Інгібування DPP-4 препаратом Айгліп® не залежить від статі пацієнта.

Захворювання печінки

Вплив порушень функції печінки на фармакокінетику вілдагліптину досліджувався у пацієнтів із незначними, помірними та серйозними порушеннями функції печінки на основі оцінки за шкалою класифікації 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 пацієнтами 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 легкими, помірними і тяжкими порушеннями функції нирок відповідно. Обмежені дані щодо пацієнтів з нирковою недостатністю в термінальній стадії (ННТС) показують, що експозиція вілдагліптину є схожою на експозицію препарату у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Концентрації LAY151 були приблизно в 2-3 рази вищими, ніж у пацієнтів з тяжкими порушеннями 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 за іншими показниками пацієнтів (у віці від 70 років) загальна експозиція вілдагліптину (100 мг один раз на добу) збільшувалася на 32 %, а C_{max} - 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 глікемічного контролю у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II:

- як монотерапія у пацієнтів, у яких застосування метформіну вважається неприйнятним через наявність протипоказань або непереносимості;
- у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету, включаючи інсулін, коли вони 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 з 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 з участю здорових добровольців були проведені з амлодипіном, раміприлом, валсартаном і симвастатином. У ході цих досліджень після одночасного застосування вказаних препаратів з вілдагліптином клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Комбінація з інгібіторами АПФ

При одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ є більш високий ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Побічні реакції»).

Як і щодо інших пероральних протидіабетичних лікарських засобів, певні активні речовини, включаючи тіазиди, кортикостероїди, препарати гормонів щитовидної залози та симпатоміметики, можуть зменшувати гіпоглікемічний ефект вілдагліптину.

Особливості застосування.

Загальні

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

Порушення функції нирок

Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Тому застосування препарату Айгліп® рекомендовано застосовувати з обережністю цим групам пацієнтів.

Порушення функції печінки

Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми.

Контроль рівнів ферментів печінки

Рідко повідомляли 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 норми. Перед початком лікування препаратом Айгліп® слід проводити ТФП з метою визначення у пацієнта початкових показників. Слід проводити моніторинг результатів ТФП під час лікування препаратом протягом першого року лікування з інтервалом один раз на три місяці, а також періодично пізніше.

Для 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 норми. Якщо підвищення рівня АЛТ або АСТ у 3 або більше разів вище за верхню межу норми, то рекомендується припинити лікування препаратом Айгліп®.

При виникненні жовтяниці або інших ознак порушення функції печінки слід припинити застосування препарату Айгліп®.

Після припинення лікування та нормалізації результатів ТФП лікування віддагліптином не слід розпочинати знову.

Серцева недостатність

Клінічне дослідження застосування віддагліптину пацієнтам із серцевою недостатністю I-III функціональних класів за класифікацією NYHA показало, що лікування віддагліптином не пов'язане зі зміною функції лівого шлуночка або з погіршенням наявної застійної серцевої недостатності. Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із серцевою недостатністю III функціонального класу за класифікацією NYHA все ще обмежений, а результати непереконливі.

Досвід застосування віддагліптину 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 повідомляли про випадки ураження шкіри, включаючи утворення пухирів та виразок на кінцівках у мавп. Хоча у процесі клінічних досліджень не було відзначено збільшення частоти ураження шкіри, досвід щодо ускладнень з боку шкіри у пацієнтів із цукровим діабетом обмежений.

Крім того, у постмаркетинговий період застосування препарату повідомляли про випадки бульозного та ексфолювативного 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 вілдагліптину пов'язано з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Пацієнти повинні бути проінформовані про характерні симптоми гострого панкреатиту.

Якщо підозрюється розвиток панкреатиту, застосування вілдагліптину не слід продовжувати. У разі підтвердження діагнозу гострий панкреатит застосування вілдагліптину не слід поновлювати. Слід дотримуватися обережності для пацієнтів із гострим панкреатитом в анамнезі.

Гіпоглікемія

Застосування сульфонілсечовини, як відомо, призводить до розвитку гіпоглікемії. Пацієнти, які отримують вілдагліптин 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 препарату Айгліп[®], таблетки, входить лактоза. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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 Айгліп[®] не слід застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає вілдагліптин у грудне молоко. Дослідження на тваринах виявили проникнення вілдагліптину у молоко тварин. Айгліп[®] не слід призначати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Досліджень щодо впливу препарату Айгліп[®] на фертильність людини не проводили.

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

Дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з

іншими механізмами не проводили. Пацієнти, які відчувають запаморочення, не повинні керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

При застосуванні як монотерапії, в комбінації з метформіном, у комбінації з тіазолідиндіоном, у комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною або в комбінації з інсуліном (з метформіном або без) рекомендована добова доза вілдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері.

При застосуванні у складі подвійної комбінації з сульфонілсечовиною рекомендована доза вілдагліптину становить 50 мг один раз на добу, вранці. У цій популяції пацієнтів вілдагліптин у дозі 100 мг на добу був не більш ефективним, ніж вілдагліптин у дозі 50 мг один раз на добу.

При застосуванні в комбінації з сульфонілсечовиною з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії можливе застосування низьких доз сульфонілсечовини.

Перевищувати дозу препарату 100 мг не рекомендовано.

У разі пропуску прийому дози препарату Айгліп® її слід прийняти одразу, як тільки пацієнт згадає про це. Подвійну дозу препарату не слід приймати в той же день.

Безпека та ефективність застосування вілдагліптину у складі потрібної пероральної терапії в комбінації з метформіном та тіазолідиндіоном не встановлені.

Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки або нирок

Айгліп® не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки, в тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ був у 3 рази вищий за верхню межу норми.

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну ≥ 50 мл/хв) немає потреби у корекції дозування препарату Айгліп®. Пацієнтам з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок або ННТС рекомендована доза препарату становить 50 мг один раз на добу.

Дозування для пацієнтів літнього віку

Для пацієнтів віком від 65 років немає потреби змінювати дозування.

Дозування для дітей

Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується через відсутність даних про безпеку та ефективність.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Айгліп® можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Діти.

Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується через відсутність даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Інформація щодо передозування вілдагліптином обмежена.

Симптоми

Інформація про можливі симптоми передозування була отримана у процесі дослідження переносимості підвищення дози з участю здорових добровольців, які отримували 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 в одного з 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

Дані про безпеку були отримані загалом від 5451 пацієнта, які отримували вілдагліптин у добовій дозі 100 мг (50 мг двічі на добу) у рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю щонайменше 12 тижнів. З цих пацієнтів 4622 пацієнти отримували вілдагліптин як монотерапію, а 829 пацієнтів отримували плацебо.

Більшість побічних реакцій у цих дослідженнях 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.

Повідомляли про гіпоглікемію у пацієнтів, які отримували вілдагліптин одночасно з похідними сульфонілсечовини та інсуліном. Повідомляли про ризик гострого панкреатиту при застосуванні вілдагліптину (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції, що спостерігалися протягом подвійних сліпих досліджень у пацієнтів, які приймали вілдагліптин як монотерапію та у складі комбінованої терапії, вказані нижче, для кожного показання 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 ($> 10000, \leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній об'єднаній за частотою групі небажані реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у вигляді монотерапії або як додаткову терапію в контрольованих клінічних дослідженнях та у післяреєстраційному періоді.

Таблиця 2

| Системно-органный клас - побічна реакція | Частота |
|--|----------------|
| Інфекції та інвазії | |
| Назофарингіт | Дуже часто |
| Інфекції верхніх дихальних шляхів | Часто |
| З боку обміну речовин | |
| Гіпоглікемія | Нечасто |
| З боку нервової системи | |
| Запаморочення | Часто |
| Головний біль | Часто |
| Тремор | Часто |
| З боку органів зору | |
| Розмитий зір | Часто |
| Шлунково-кишкові порушення | |
| Запор | Часто |
| Нудота | Часто |
| Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба | Часто |
| Діарея | Часто |
| Біль у животі, в том числі у верхній частині | Часто |
| Блювання | Часто |
| Метеоризм | Нечасто |
| Панкреатит | Рідко |
| З боку печінки та жовчовивідних шляхів | |
| Гепатит | Невідомо* |
| З боку шкіри та підшкірних тканин | |
| Гіпергідроз | Часто |
| Свербіж | Часто |
| Висип | Часто |
| Дерматит | Часто |
| Кропив'янка | Нечасто |
| Екسفоліативні або бульозні ураження шкіри, включаючи бульозний пемфігоїд | Невідомо * |
| Шкірний васкуліт | Невідомо * |
| З боку кістково-м'язової та сполучної системи | |
| Артралгія | Часто |
| Міалгія | Часто |

| З боку репродуктивної системи і молочних залоз | |
|---|---------|
| Еректильна дисфункція | Нечасто |
| Загальні порушення та реакції у місці застосування | |
| Астенія | Часто |
| Периферичний набряк | Часто |
| Втома | Нечасто |
| Озноб | Нечасто |
| Лабораторні показники | |
| Відхилення функціональних печінкових проб від норми | Нечасто |
| Збільшення маси тіла | Нечасто |
| * На основі постмаркетингового досвіду | |

Опис окремих побічних реакцій

Печінкова недостатність

Повідомляли про окремі випадки розвитку печінкової дисфункції (у тому числі гепатиту). Ці випадки були зазвичай безсимптомними, без клінічних наслідків, а результати ТФП після припинення лікування поверталися до норми. 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 (класифікується як наявне принаймні при двох послідовних вимірюваннях або під час останнього візиту під час лікування) для вілдагліптину в дозі 50 мг один раз на добу, для вілдагліптину в дозі 50 мг два рази на добу та для всіх препаратів порівняння становила 0,2 %, 0,3 % та 0,2 % відповідно. Підвищення рівнів трансаміназ були переважно безсимптомними, не прогресували та не були пов'язані з холестазом або жовтяницею.

Ангіоневротичний набряк

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 застосовували у комбінації з інгібітором АПФ. Більшість явищ були легкими за тяжкістю та минали на тлі застосування вілдагліптину.

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 повідомляли про тяжкі або серйозні випадки гіпоглікемії. При застосуванні як доповнення до метформіну гіпоглікемія виникала у 1 % пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і у 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. Після додавання піоглітазону гіпоглікемія виникла у 0,6 % пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і у 1,9 % пацієнтів, які отримували плацебо. При додаванні сульфонілсечовини гіпоглікемія виникла у 1,2 % пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і у 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Після додавання похідних сульфонілсечовини та метформіну гіпоглікемія виникла 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 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.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак» виробництво з продукції in bulk фірм-виробників Блуфарма Індустрія Фармацевтика С.А., Португалія (виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль серії, випуск серії), АЕТ Лабораторіз Прайвет Лімітед, Індія (виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль серії, випуск серії).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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