

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛІПТАР®-М

(GLIPTAR-M)

Склад:

діючі речовини: metformin, vildagliptin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 50 мг/850 мг містить 50 мг вілдагліптину та 850 мг метформіну гідрохлориду;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 50 мг/1000 мг містить 50 мг вілдагліптину та 1000 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: лактоза, гідроксипропілцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, кроскармелоза натрію, стеарилфумарат натрію;

суміш для покриття містить: гіпромелозу, титану діоксид (Е 171), макрогол/ПЕГ, тальк, оксид заліза жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг/850 мг: жовті, продовгувато-овальні, вкриті плівковою оболонкою таблетки з рисою з одного боку та «VA» з іншого боку. Довжина таблетки $19,4 \pm 0,5$ мм;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 мг/1000 мг: темно-жовті, продовгувато-овальні, вкриті плівковою оболонкою таблетки з рисою між «V» та «B» з одного боку та з рисою з іншого боку. Довжина таблетки $21,1 \pm 0,5$ мм.

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

-

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Гліптар®-М є комбінацією двох антигіперглікемічних 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 ендогенних рівнів 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 або 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 зумовлює зростання рівня інкретинового гормону, що призводить до зниження продукування глюкози у печінці в умовах натще та після вживання їжі, що призводить до зниження рівня глюкози.

Відомий ефект підвищених рівнів 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 у печінці і м'язах. При наявності інсуліну він знижує як базальний, так і постпрандіальний рівень глюкози у плазмі крові. Метформін не стимулює секрецію інсуліну, тому не призводить до гіпоглікемії при монотерапії.

Метформін може спричиняти зниження глюкози за допомогою трьох механізмів:

- продукування глюкози в печінці значною мірою відповідає за гіперглікемію у стані натще. Метформін знижує продукування 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 кишковому тракті, тим самим знижуючи вплив глюкози після вживання їжі.

У людей, незалежно від впливу на глікемію, метформіну гідрохлорид має 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 проявляє 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 винятково 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, що отримувала винятково дієту (43,3 подій/1000 пацієнто-років), $p = 0,0023$, порівняно з комбінованими групами, що 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, винятково 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 винятково дієтою 20,6 подій/1000 пацієнто-років ($p = 0,011$) і порівняно з комбінованими групами, що 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, винятково дієта 18 подій/1000 пацієнто-років ($p = 0,01$).

Клінічна ефективність і безпека

Вілдагліптин призначали пацієнтам, у яких рівень глікемії не був задовільним, при лікуванні метформіном у якості монотерапії, що після 6-місячного лікування призвело до додаткового статистично значущого середнього значення зниження рівня HbA1c порівняно з плацебо (між груповими відмінностями від -0,7 % до -1,1 % для вілдагліптину 50 мг та 100 мг відповідно). Частка пацієнтів, які досягли зниження HbA1c $\geq 0,7$ % від початкового рівня була статистично достовірно вища в обох групах вілдагліптин метформін (46 % та 60 % відповідно) порівняно з групою метформін плацебо (20 %).

У 24-тижневому дослідженні вілдагліптин (50 мг двічі на добу) порівнювали з піоглітазоном (30 мг один раз на добу) у пацієнтів, які не досягли достатнього контролю рівня глікемії при

застосуванні метформіну (середня добова доза: 2020 мг). Середнє зниження від початкового рівня HbA1c у 8,4 % становив -0,9 % у групі вілдагліптин метформін та -1,0 % у групі піоглітазон метформін. Середній приріст маси тіла 1,9 кг спостерігався у пацієнтів, які отримували піоглітазон метформін порівняно з 0,3 кг у тих, хто отримував вілдагліптин метформін.

У 52-тижневому дослідженні вілдагліптин (50 мг двічі на добу) порівнювали з гліклазидом (середня добова доза: 229,5 мг) у пацієнтів, які не досягли достатнього контролю рівня глікемії при застосуванні метформіну (початкова доза метформіну 1928 мг/добу). Через 1 рік середнє зниження рівня HbA1c становило -0,81 % у групі вілдагліптин метформін (середній початковий рівень HbA1c 8,4 %) та -0,85 % у групі гліклазид метформін (середній початковий рівень HbA1c 8,5 %); досягнуто статистично неменшої ефективності (95 % ДІ -0,11-0,20). Збільшення маси тіла при застосуванні вілдагліптину становило 0,1 кг порівняно зі збільшенням маси на 1,4 г при застосуванні гліклазиду.

У 24-тижневому дослідженні ефективності фіксованої комбінації вілдагліптину та метформіну (з поступовою титрацією дози 50 мг/500 мг двічі на добу або 50 мг/1000 мг двічі на добу) як початкова терапія в оцінювали у нелікованих пацієнтів. Вілдагліптин/метформін 50 мг/1000 мг двічі на добу знижує HbA1c на -1,82 %, вілдагліптин/метформін 50 мг/500 мг двічі на добу - на -1,61 %, метформін 1000 мг двічі на добу - на -1,36 % та вілдагліптин 50 мг двічі на добу - на -1,09 % від середнього початкового рівня HbA1c 8,6 %.

Зниження рівня HbA1c, яке спостерігалось у пацієнтів із початковим рівнем $\geq 10,0$ %, було більшим.

24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з оцінки ефективності та безпеки вілдагліптину (50 мг двічі на добу) у комбінації з метформіном (≥ 1500 мг на добу) та глімепіриду (≥ 4 мг на добу) (318 пацієнтів), показало, що вілдагліптин у поєднанні з метформіном та глімепіридом суттєво знижували HbA1c порівняно з плацебо. Середнє плацебо-скориговане значення, зменшення середнього початкового рівня HbA1c на 8,8 % становило -0,76 %.

24-тижневе рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було проведено у 449 пацієнтів для оцінки ефективності та безпеки вілдагліптину (50 мг двічі на добу) у поєднанні зі стабільною дозою базального або змішаного інсуліну (середня добова доза 41 одиниць) при одночасному застосуванні метформіну (N 276) або без супутнього застосування метформіну (N 173). Вілдагліптин у поєднанні з інсуліном значно знижував рівень HbA1c порівняно з плацебо. У загальній популяції середнє плацебо-скориговане значення зниження середнього початкового рівня HbA1c на 8,8 % становило -0,72 %. У підгрупах, які отримували інсулін з метформіном або без нього середнє плацебо-скориговане зниження рівня HbA1c становило -0,63 % та -0,84 % відповідно. Частота гіпоглікемії у загальній популяції становила 8,4 % і 7,2 % у групах вілдагліптину та плацебо відповідно. У пацієнтів, які отримували вілдагліптин, було відсутнє збільшення маси тіла (0,2 кг), тоді як у пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось зниження маси тіла (-0,7 кг).

П'ятирічне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження (VERIFY) було проведено за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу для оцінки ефективності ранньої комбінованої терапії вілдагліптину та метформіну (N 998) порівняно з початковою монотерапією метформіном у стандартному лікуванні з наступним додаванням вілдагліптину (група послідовного лікування) (N = 1003) у пацієнтів з вперше діагностованим цукровим діабетом 2 типу.

Комбінована схема прийому вілдагліптину 50 мг двічі на добу та метформіну призвела до статистичного і клінічно значущого відносного зниження ризику «час до підтвердженої початкової невдачі лікування» ($HbA1c \geq 7\%$) порівняно з монотерапією метформіном у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які раніше не отримували лікування, 5-річна тривалість дослідження (HR [95% ДІ]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Частота невдачі початкового лікування (значення $HbA1c \geq 7\%$) була 429 (43,6%) пацієнтів у групі комбінованого лікування та 614 (62,1%) пацієнтів у групі послідовного лікування.

В іншому 24-тижневому дослідженні у пацієнтів з важчим ступенем діабету II типу, який не контролювався належним чином інсуліном (короткої та тривалої дії, середня доза інсуліну 80 МО/добу), середнє зниження $HbA1c$ при застосуванні вілдагліптину (50 мг двічі на добу) з інсуліном було статистично достовірно більшим, ніж при застосуванні плацебо з інсуліном (0,5 % проти 0,2 %). Частота гіпоглікемії була нижчою у групі вілдагліптину, ніж у групі плацебо (22,9 % проти 29,6 %).

Серцево-судинний ризик

Мета-аналіз незалежних та проспективних серцево-судинних подій у 37 клінічних дослідженнях III та IV фази монотерапії та комбінованої терапії тривалістю понад 2 років (середня експозиція 50 тижнів для вілдагліптину та 49 тижнів для препаратів порівняння) показав, що лікування вілдагліптином не асоціювалося зі збільшенням серцево-судинного ризику порівняно з компараторами. Складена кінцева точка визначених великих несприятливих серцево-судинних подій (MACE) включаючи гострий інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинну смерть, була подібною для вілдагліптину порівняно з препаратами порівняння та плацебо [коефіцієнт ризику Мантеля – Гензеля (M-H RR) 0,82 (95 % ДІ 0,61-1,11)]. MACE розвинулись у 83 з 9599 (0,86 %) пацієнтів, які отримували вілдагліптин, і у 85 пацієнтів із 7102 (1,20 %) пацієнтів з групи порівняння. Оцінка кожного окремого випадку MACE не показали підвищеного ризику (аналогічно M-H RR). Про підтверджені випадки серцевої недостатності (СН), визначені як СН, що потребувала госпіталізації або новий випадок СН, повідомляли у 41 (0,43 %) пацієнтів, які отримували вілдагліптин та у 32 (0,45 %) пацієнтів, які отримували препарат порівняння, із M-H RR 1,08 (95 % ДІ 0,68-1,70).

Фармакокінетика

Всмоктування

Вілдагліптин з метформіном

У дослідженні біоеквівалентності препарату вілдагліптин з метформіном таблетки різних концентрацій (50 мг/500 мг, 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 у 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

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

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

Лінійність/нелінійність. Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) вілдагліптину та площа під кривою концентрація у 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.

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 у 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.

Печінкова недостатність. У пацієнтів з легкою, середньою або важкою печінковою недостатністю (А-С за класифікацією Чайлда-П'ю) клінічно значущих змін (максимум ~ 30 %) експозиції вілдагліптину не було.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з легкою, середньою або важкою нирковою недостатністю системний вплив на вілдагліптину було збільшено ($C_{\max}$ 8-66 %; AUC 32-134 %), а загальний кліренс тіла зменшено порівняно з особами з нормальною функцією нирок.

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

Метформін

Абсорбція

Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації ($C_{\max}$) становить близько 2,5 години ($T_{\max}$). Абсолютна біодоступність метформіну у формі таблеток 500 мг становить приблизно 50-60 % у здорових добровольців. Після перорального застосування фракція, що не всмокталася та виводиться з калом, становить 20-30 %.

Після перорального застосування абсорбція метформіну є насичуваною і неповною.

Передбачається, що поглинання метформіну є нелінійним. При застосуванні метформіну в рекомендованих дозах і режимах дозування стабільна концентрація у плазмі крові досягається протягом 24-48 годин і становить менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальні рівні метформіну у плазмі крові ($C_{\max}$) не перевищували 4 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному прийомі їжі абсорбція метформіну знижується і дещо уповільнюється.

Після перорального застосування у дозі 850 мг спостерігалось зниження максимальної концентрації у плазмі крові на 40 %, зменшення AUC – на 25 % і збільшення на 35 хвилин часу досягнення максимальної концентрації у плазмі крові. Клінічна значущість цих змін невідома.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Середній об'єм розподілу (V_d) коливається у діапазоні 63-276 л.

Метаболізм

Метформін виводиться у незміненому вигляді з сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

Виведення

Метформін виводиться шляхом ниркової екскреції. Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому період напіввиведення становить приблизно 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

Клінічні характеристики

Показання

Гліптар®-М 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 «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Протипоказання

- підвищена чутливість до вілдагліптину, метформіну, або до будь-яких інших компонентів препарату;
- 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 дози»);
- 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

Дослідження лікарської взаємодії препарату вілдагліптин з метформіном не проводили. Нижче наведено відомості про взаємодії діючих речовин, вілдагліптину та метформіну окремо.

Вілдагліптин

Вілдагліптин має низький потенціал для взаємодії з лікарськими засобами, що застосовують одночасно. 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.

Клінічні дослідження проводили із застосуванням пероральних протидіабетичних засобів у пацієнтів з діабетом II типу або препаратів з вузьким терапевтичним вікном. Ці дослідження не показали клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій із пероральними протидіабетичними засобами (глібенкламідом, піоглітазоном, метформіном), амлодипіном, дигоксином, раміприлом, симвастатином, валсартаном або варфарином.

Застосування з інгібіторами АПФ

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

Як і у випадку з іншими пероральними протидіабетичними лікарськими засобами, гіпоглікемічний ефект вілдагліптину може знижуватися при застосовуванні з іншими лікарськими засобами, включаючи тіазиди, кортикостероїди, гормони щитовидної залози та симпатоміметики.

Метформін

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 слід припинити до або під час процедури візуалізації та не відновлювати принаймні 48 годин після цього, за умови, що функція нирок була оцінена та визнана стабільною (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Комбінації, що вимагають обережності при застосуванні

Деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на функцію нирок, що може збільшити ризик розвитку лактоацидозу, напр. НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики, особливо петльові діуретики. При призначенні або 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. При необхідності дозування Гліптар®-М, можливо, доведеться коригувати під час супутньої терапії.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (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 впливає на елімінацію метформіну нирками (наприклад, транспортер органічних катіонів-2 [OCT2]/MATE-транспортер [MATE], такі як ранолазин, вандетаніб, долутегравір і циметидин) може збільшити системну експозицію метформіну.

Особливості застосування

Загальні

Гліптар®-М не замінює інсулін для інсулінзалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати пацієнтам з діабетом I типу.

Лактоацидоз

Лактоацидоз, дуже рідкісне, але 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» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, які здійснюють догляд, 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 та співвідношення лактат/піруват.

Пацієнти зі встановленими або підозрюваними мітохондріальними захворюваннями

Пацієнтам зі встановленими мітохондріальними захворюваннями, такими як мітохондріальна енцефалопатія з лактоацидозом та інсультоподібними епізодами (синдром MELAS) та мітохондріальний успадкований діабет і глухота (MIDD), застосування метформіну не рекомендується через ризик загострення лактоацидозу і неврологічних ускладнень, що можуть призвести до погіршення перебігу захворювання.

У разі виникнення після застосування метформіну ознак і симптомів, що свідчать про синдром MELAS або MIDD, лікування метформіном слід негайно припинити та провести швидку діагностичну оцінку.

Застосування йодовмісних контрастних речовин

Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може спричинити контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну та збільшення ризику лактоацидозу. Таким чином, через вміст метформіну слід припинити прийом препарату Гліптар®-М до або під час такого дослідження і відновити його не раніше ніж через 48 годин після дослідження і тільки за умови нормальної функції нирок.

Рентгенологічні дослідження

Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин при проведенні рентгенологічних досліджень може призвести до гострого порушення функції нирок. Таким чином, через вміст метформіну слід припинити прийом препарату Гліптар®-М до або під час такого дослідження і відновити його не раніше ніж через 48 годин після дослідження і тільки за умови нормальної функції нирок.

Порушення функції нирок

ШКФ слід перевіряти перед початком лікування та регулярно протягом лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Метформін протипоказаний пацієнтам із ШКФ <30 мл/хв і рекомендовано тимчасово припинити застосування при наявності умов, що змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

З обережністю застосовувати з лікарськими засобами, що можуть впливати на функцію нирок, призводять до значних змін гемодинаміки або пригнічують нирковий транспорт і підвищують системну експозицію метформіну (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. розділ «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози», «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 Гліптар®-М слід проводити ФПП для визначення їх початкового рівня у пацієнтів. Слід 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 норми. Якщо зберігається перевищення ВМН показників АСТ та АЛТ більше ніж у 3 рази, рекомендується припинити лікування препаратом Гліптар®-М. Пацієнти, у яких розвивається жовтяниця або інші ознаки, що вказують на порушення функції печінки, потребують припинення лікування препаратом Гліптар®-М.

Після припинення лікування препаратом Гліптар®-М та нормалізації ФПП повторне лікування цим препаратом розпочинати не слід.

Розлади з боку шкіри

У доклінічних токсикологічних дослідженнях вілдагліптину повідомляли про ураження шкіри, включаючи утворення пухирів та виразок на кінцівках мавп. 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 ексfolіативні 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.

Гострий 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 підозрах на панкреатит слід припинити прийом вілдагліптину, якщо підтверджено гострий панкреатит, не слід повторно призначати вілдагліптин. З обережністю застосовувати пацієнтам з гострим панкреатитом в анамнезі.

Гіпоглікемія

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

Хірургічні втручання

Оскільки Гліптар®-М містить метформін, лікування цим препаратом слід припинити за 48 годин до планового хірургічного втручання із загальною, спінальною або епідуральною анестезією і не слід 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 відзначені фетотоксичні ефекти при токсичних для вагітних самок дозах. Потенційний ризик для людей невідомий. Гліптар®-М не слід застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

Дослідження на тваринах показали виділення метформіну та вілдагліптину в молоко. Відомо, що метформін проникає у грудне молоко людини у невеликій кількості. Враховуючи пов'язаний із метформіном потенційний ризик неонатальної гіпоглікемії та відсутність даних про вплив

вілдагліптину, Гліптар®-М не слід застосовувати жінкам у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження щодо впливу препаратів вілдагліптину з метформіном на фертильність людини не проводили.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не проводили дослідження впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Тому пацієнти, у яких може виникнути запаморочення, повинні уникати 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 Гліптар®-М не слід перевищувати максимальну добову дозу вілдагліптину (100 мг). Таблетки Гліптар®-М приймати двічі на добу, вранці та ввечері.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Прийом Гліптар®-М з їжею або безпосередньо після їжі може зменшити шлунково-кишкові симптоми, пов'язані з застосуванням метформіну.

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

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

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

Початкова доза препарату Гліптар®-М повинна відповідати дозам вілдагліптину та метформіну, які застосовували до цього.

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

Початкова доза препарату Гліптар®-М повинна складатися з вілдагліптину 50 мг 2 рази на добу (загальна добова доза – 100 мг) та метформіну у дозі, яку пацієнт вже приймає. При застосуванні у комбінації із сульфонілсечовиною слід розглянути необхідність застосування меншої дози сульфонілсечовини, щоб зменшити ризик розвитку гіпоглікемії.

Застосування у комбінації з інсуліном та максимально переносимими пацієнтами дозами метформіну

Початкова доза препарату Гліптар®-М 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 потрібної пероральної терапії у поєднанні з тіазолідиндіонами не встановлені.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Оскільки метформін виводиться нирками, а пацієнти літнього віку мають тенденцію до зниження функції нирок, під час прийому препарату Гліптар®-М 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 Гліптар®-М, замість фіксованої комбінації слід використовувати 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

Гліптар®-М не слід застосовувати для лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки, включаючи пацієнтів, у яких рівні АЛТ або АСТ до початку лікування перевищують ВМН більше ніж у 3 рази.

Діти

Гліптар®-М 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 повідомляли.

Вілдагліптин

Інформація щодо передозування вілдагліптину обмежена.

Симптоми

Інформація про ймовірні симптоми передозування вілдагліптину отримана із дослідження переносимості зростаючих доз у здорових осіб, яким давали вілдагліптин протягом 10 днів. У дозі 400 мг було три випадки болю в м'язах, а також окремі випадки легкої та мінущої парестезії, гарячки, набряків та мінущого підвищення рівня ліпази. У дозі 600 мг один суб'єкт відчував набряки ніг і кистей та підвищення рівня креатинфосфокінази (СРК), АСТ, С-реактивного білка (СРР) та міоглобіну. У трьох інших суб'єктів спостерігався набряк ніг, у двох випадках - парестезія. Усі симптоми та лабораторні відхилення зникли без лікування після припинення досліджуваного лікарського засобу.

Метформін

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

Лікування

У разі передозування лікарський засіб слід відмінити та пацієнту слід забезпечити симптоматичне і підтримуюче лікування. Найефективнішим методом виведення метформіну є гемодіаліз. Вілдагліптин не піддається діалізу, але основний гідролізний метаболіт вілдагліптину може бути виведений за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції

Наведені дані стосуються одночасного застосування вілдагліптину і метформіну, коли вілдагліптин додавали до метформіну.

Резюме профілю безпеки

Більшість побічних реакцій були легкими та минущими, що не вимагали припинення лікування.

Не було виявлено зв'язку між побічними реакціями та віком, етнічною приналежністю, тривалістю лікування або денною дозою.

Повідомляли про рідкісні випадки порушення функції печінки (включаючи гепатит) при застосуванні вілдагліптину. Вони, як правило, протікали безсимптомно, без клінічних наслідків і функція печінки відновлювалася після припинення лікування. У даних досліджень контрольованої монотерапії та комбінованої терапії тривалістю до 24 тижнів, частота підвищення рівня АЛТ або АСТ $\geq 3 \times$ ВМН (визначена як наявна, принаймні у двох послідовних вимірюваннях або під час заключного візиту) становила 0,2 % для вілдагліптину 50 мг 1 раз на добу, 0,3 % для вілдагліптину 50 мг 2 рази на добу та 0,2 % для всіх препаратів порівняння. Такі підвищення рівнів трансаміназ були зазвичай безсимптомними, не прогресуючими за характером та не були пов'язані з холестазом та жовтяницею.

При застосуванні вілдагліптину були зареєстровані рідкісні випадки ангіоневротичного набряку з такою ж частотою, що і в контрольних групах. Більший відсоток випадків був зареєстрований, коли вілдагліптин призначали в комбінації з інгібітором АПФ. Більшість випадків були легкими та зникали при продовженні застосування вілдагліптину.

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували як монотерапію та додаткову терапію у процесі подвійних сліпих досліджень, зазначені нижче за системно-органим класом та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомо (не можна встановити за наявними даними).

У кожній об'єднаній за частотою групі небажані явища представлені у порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг/добу додані до метформіну порівняно з плацебо плюс метформін у подвійних сліпих дослідженнях:

Порушення обміну речовин і харчування

Часто: гіпоглікемія.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, тремор, головний біль.

Нечасто: втомлюваність.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: нудота.

Опис окремих побічних реакцій

У контрольованих клінічних дослідженнях комбінації вілдагліптину 100 мг на добу та метформіну не повідомляли про припинення лікування через побічні реакції у групі

вілдагліптин метформін або плацебо метформін.

У клінічних випробуваннях частота гіпоглікемії була (1 %) у пацієнтів, які отримували вілдагліптин метформін і (0,4 %) у пацієнтів, які отримували плацебо метформін.

Не було повідомлень про серйозні гіпоглікемічні події у групі пацієнтів, які приймали вілдагліптин.

У клінічних випробуваннях маса пацієнтів не змінювалася, коли додавали 100 мг/добу вілдагліптину до метформіну (0,2 кг-вілдагліптин метформін та -1,0 кг -плацебо метформін).

Клінічні випробування тривалістю більше 2 років не виявили жодних додаткових сигналів безпеки або непередбачених ризиків при додаванні вілдагліптину до метформіну.

Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин 50 мг двічі на добу у комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною

Порушення обміну речовин і харчування

Часто: гіпоглікемія.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, тремор.

З боку шкіри і підшкірної клітковини

Часто: гіпергідроз.

Порушення загального характеру

Часто: астенія.

Опис окремих побічних реакцій

Припинення лікування через побічні реакції у групі вілдагліптин метформін гліметірид не було, у групі плацебо метформін гліметірид – 0,6 %.

Частота гіпоглікемії була звичайною в обох групах лікування (5,1 % – вілдагліптин метформін гліметірид та 1,9 % – у групі плацебо метформін гліметірид). У групі вілдагліптин метформін гліметірид повідомляли про одну важку гіпоглікемічну подію.

Впливу на середню масу тіла наприкінці дослідження практично не було (0,6 кг у групі вілдагліптин метформін гліметірид і -0,1 кг у групі плацебо метформін гліметірид).

Побічні реакції, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг/добу у поєднанні з інсуліном (з метформіном або без нього)

Порушення обміну речовин і харчування

Часто: зниження рівня глюкози крові.

З боку нервової системи

Головний біль, озноб.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: нудота, гастро-езофагеальний рефлюкс.

Нечасто: діарея, метеоризм.

Опис окремих побічних реакцій

У контрольованих клінічних дослідженнях із застосуванням вілдагліптину по 50 мг двічі на добу у поєднанні з інсуліном (з або без метформіну) загальна частота відміни препарату через побічні реакції була такою: 0,3 % у групі вілдагліптину, а у групі плацебо не було відміни.

Частота гіпоглікемії була подібною в обох групах лікування (14,0 % у групі вілдагліптину та 16,4 % у групі плацебо). Серйозні гіпоглікемічні явища зафіксовані у двох пацієнтів у групі вілдагліптину та у 6 пацієнтів у групі плацебо.

Впливу на середню масу тіла наприкінці дослідження практично не було (0,6 кг від початкового рівня у групі вілдагліптину та без зміни маси тіла у групі плацебо).

-

Додаткова інформація про окремі діючі речовини комбінації

Вілдагліптин

Побічні реакції, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували монотерапію вілдагліптином у дозі 100 мг/добу

Інфекції та інвазії

Дуже рідко: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт.

Порушення обміну речовин і харчування

Нечасто: гіпоглікемія.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення.

Нечасто: головний біль.

З боку органів зору

Нечасто: периферичний набряк.

З боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: запор.

З боку скелетно-м'язової системи

Нечасто: артралгія.

Опис окремих побічних реакцій

Загальна частота припинення лікування через побічні реакції була такою: для пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозах 100 мг на добу – 0,3 %, плацебо – 0,6 %; препарати порівняння – 0,5 %.

У порівняльних контрольованих дослідженнях монотерапії про гіпоглікемію повідомлялося у 0,4 % (7 з 1855) пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу, порівняно з 0,2 % (2 з 1082) пацієнтів у групах, які отримували препарат порівняння або плацебо, без повідомлень про серйозні або важкі події.

Не відзначалось зміни маси тіла при застосуванні вілдагліптину 100 мг/добу, як монотерапія (-0,3 кг у груп вілдагліптину та -1,3 кг у групі плацебо).

Клінічні випробування тривалістю до 2 років не виявили жодних додаткових сигналів безпеки або непередбачених ризиків, пов'язаних з монотерапією вілдагліптином.

Метформін

Побічні реакції, пов'язані із застосування метформіну

Порушення обміну речовин і харчування

Дуже рідко: зниження абсорбції B_{12} та лактоацидоз (зниження абсорбції вітаміну B_{12} зі зниженням рівня в сироватці крові спостерігалось дуже рідко у пацієнтів, які тривалий час отримували метформін. Якщо у пацієнта діагностовано мегалобластну анемію, варто розглядати таку причину її розвитку).

З боку нервової системи

Часто: присмак металу.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: нудота, блювання, діарея і біль у животі, втрата апетиту.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів

Дуже рідко: аномальні результати функціональних проб печінки, наприклад підвищення рівня трансаміназ або гепатит (оборотні після відміни метформіну).

З боку шкіри та підшкірної жирової клітковини

Дуже рідко: шкірні реакції, такі як еритема, свербіж, кропив'янка.

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту найчастіше виникають на початку лікування і в більшості випадків проходять самостійно. Для їх запобігання рекомендується приймати метформін 2 рази на добу дози під час або після їжі. Повільне збільшення дози також може поліпшити переносимість препарату.

Післяреєстраційний досвід

Побічні реакції на препарат були зареєстровані в рамках спонтанних післяреєстраційних повідомлень та в літературі. Оскільки ці повідомлення надходять від невизначеної кількості добровольців, то немає можливості достовірно оцінити їх частоту, тому вони класифікуються як «частота невідома».

З боку шлунково-кишкового тракту

Частота невідома: панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів

Частота невідома: гепатит та аномальні результати функціональних проб печінки (оборотні після відміни метформіну).

З боку скелетно-м'язової системи

Частота невідома: міалгія.

З боку шкіри і підшкірної клітковини

Частота невідома: кропив'янка, бульозні та ексфоліативні ураження шкіри, включаючи бульозний пемфігоїд.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

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

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

1) САГ МАНУФАКТУРІНГ, С.Л.У., Іспанія / SAG MANUFACTURING, S.L.U., Spain.

2) Галенікум Хелс, С.Л.У., Іспанія / Galenicum Health, S.L.U., Spain.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

1) Каррете́ра Націона́л 1 Км 36, Сан Агу́стін дель Гвадалі́кс, 28750 Мадрид Іспанія / Carretera Nacional 1 Km 36, San Agustin del Guadalix, 28750 Madrid Spain.

2) Сант Габрі́ель, 50, Есплу́гес де Льобрега́т, 08950 Барселона Іспанія / Sant Gabriel, 50, Esplugues de Llobregat, 08950 Barcelona Spain.