

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 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, 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 ендогенного рівня гормонів інкретину ГПП-1

(глюкагоноподібний пептид 1) та ГІП (глюкозозалежний інсулінотропний пептид) під час голодування та після прийому їжі.

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

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

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

Фармакокінетика.

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

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

Метаболізм. Метаболізм є основним шляхом виведення вілдагліптину у людини, що становить 69 % прийнятої дози. Основний метаболіт, LAY151, є фармакологічно неактивним і являє собою продукт гідролізу складової ціану, що становить 57 % дози та супроводжується глюкуронідним (BQS867) та амідним гідролізом (4 % дози). Дані, отримані в процесі

дослідження в умовах *in vitro* у мікросомах нирок людини, вказують на те, що нирки можуть бути одним із основних органів, який сприяє гідролізу вілдагліптину до його основного неактивного метаболіту LAY151. DPP-4 частково бере участь у гідролізі вілдагліптину, що було підтверджено дослідженням *in vivo* у щурів із дефіцитом DPP-4.

Вілдагліптин не метаболізується ензимами цитохрому P450 в такому об'ємі, який би можна було визначити. Таким чином, не очікується, що супутній прийом лікарських засобів, таких як інгібітори та/або індуктори CYP450, впливатиме на метаболічний кліренс вілдагліптину. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що вілдагліптин не інгібує і не 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 відагліптину або до будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Відагліптин має низький потенціал для взаємодії з іншими препаратами. Оскільки відагліптин 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.

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.

Гліптар не є заміником 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 препарату Гліптар не рекомендовано цим групам пацієнтів.

Порушення функції печінки

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

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 слід проводити 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 препарату Гліптар. Після припинення лікування препаратом та нормалізації результатів ТФП лікування вілдагліптином не слід розпочинати знову.

Серцева недостатність

Клінічне дослідження застосування вілдагліптину пацієнтам з серцевою недостатністю

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

Досвід застосування вілдагліптину під час клінічних досліджень пацієнтам з 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 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 препарату Гліптар пов'язано з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Пацієнти повинні бути проінформовані про характерні симптоми гострого панкреатиту.

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

Гіпоглікемія

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

Інші

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дотепер немає відповідних досліджень застосування відагліптину вагітним жінкам.

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

Період годування груддю

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

Фертильність

Досліджень щодо впливу препарату Гліптар на фертильність людини не проводилося.

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 проводилися. 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, в комбінації з тіазолідиндіоном, в комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною або в комбінації з інсуліном (з метформіном або без) рекомендована добова доза препарату Гліптар 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 препарату Гліптар становить 50 мг один раз на добу, вранці. У цій популяції пацієнтів Гліптар у дозі 100 мг на добу був не більш ефективним, ніж Гліптар 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 Гліптар її слід прийняти відразу, як тільки пацієнт згадає про це. Подвійну дозу препарату не слід приймати в той же день.

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

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 у 3 рази вищий за верхню межу норми.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну ≥ 50 мл/хв) немає потреби у корекції дозування препарату 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 віком понад 65 років немає потреби змінювати дозування.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Гліптар можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

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

Передозування.

Інформація щодо передозування лікарського засобу Гліптар є обмеженою.

Симптоми

Інформація про можливі симптоми передозування була отримана в процесі дослідження переносимості підвищення дози за 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 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 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 ($\leq 1/10000$),

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: діже рідко — інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт.

З боку обміну речовин: нечасто — гіпоглікемія.

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

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.

З боку шкіри: можливі реакції гіперчутливості.

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: діже 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 фонний 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 відагліптину 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 відагліптином, 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 відагліптином порівняно з 16,4 % у групі застосування плацебо). Поява тяжкого явища гіпоглікемії спостерігалась у 2 пацієнтів з групи лікування відагліптином 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 відагліптином 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 шкіри та підшкірних тканин: частота невідома — кропив'янка, бульозне та ексфоліативне ураження шкіри, включаючи бульозний пемфігоїд.

Термін придатності. 2 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.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ГЛИПТАР

(GLIPTAR)

Состав:

действующее вещество: vildagliptin;

1 таблетка содержит вилдаглиптина 50 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки от белого до светло-желтого цвета, круглой формы с плоской поверхностью, с фаской.

Фармакотерапевтическая группа. Гипогликемические синтетические и другие вещества. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Код АТХ А10В Н02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Вилдаглиптин относится к классу веществ, которые усиливают работу бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (DPP-4).

Применение вилдаглиптина приводит к быстрому и полному прекращению активности DPP-4. Ингибирование вилдаглиптином DPP-4 приводит к повышению эндогенного уровня гормонов инкретина ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозависимый инсулинопотропный пептид) во время голода и после приема еды.

В результате повышения эндогенных уровней этих гормонов инкретина вилдаглиптин улучшает чувствительность бета-клеток к глюкозе, что приводит к усилению секреции глюкозозависимого инсулина. Лечение пациентов с диабетом типа II препаратом в дозах от 50 до 100 мг в сутки существенно улучшало действие маркеров функции бета-клеток, включая НОМА-β (гомеостатическую модель оценки функции β-клеток), отношение проинсулина к инсулину и показатели чувствительности бета-клеток при многократном проведении теста толерантности к еде. У пациентов, не болеющих сахарным диабетом (с нормальным уровнем глюкозы в крови), вилдаглиптин не вызывает стимуляции секреции инсулина или снижения уровней глюкозы.

Вследствие повышения эндогенных уровней ГПП-1 вилдаглиптин также усиливает чувствительность альфа-клеток к глюкозе, что приводит к повышению глюкозозависимой секреции глюкагона. Значительный рост соотношения инсулин/глюкагон во время гипергликемии, вызванной повышением уровня гормона инкретина, приводит к снижению продукции глюкозы во время голода и после приема еды, что вызывает снижение гликемии.

Известное влияние повышенного уровня ГПП-1, которое заключается в удлинении эвакуации содержимого желудка, не наблюдается во время лечения вилдаглиптином.

Фармакокинетика.

Абсорбция. После перорального приема натощак вилдаглиптин быстро абсорбируется, причем C_{max} наблюдается через 1,7 часа. Одновременный прием с едой незначительно задерживает время достижения C_{max} в плазме крови – до 2,5 часа, но не влияет на общую экспозицию (AUC). Применение вилдаглиптина с едой приводит к снижению максимальной

концентрации C_{\max} (19 %). Несмотря на это, величина изменений клинически не значима, поэтому Глиптар можно принимать независимо от приема еды. Абсолютная биодоступность составляет 85 %.

Распределение. Коэффициент связывания вилдаглиптина с протеинами плазмы крови низкий (9,3 %); вилдаглиптин распределяется равномерно между плазмой крови и эритроцитами. Средний объем распределения вилдаглиптина на стадии плато после внутривенного введения (V_{ss}) составляет 71 литр, что говорит об экстрасосудистом распределении.

Метаболизм. Метаболизм является основным путем выведения вилдаглиптина у человека, который составляет 69 % принятой дозы. Основной метаболит, LAY151, фармакологически не активен и является продуктом гидролиза составляющей циана, что составляет 57 % дозы и сопровождается глюкуронидным (BQS867) и амидным гидролизом (4 % дозы). Данные, полученные в процессе исследования в условиях *in vitro* в микросомах почек человека, указывают на то, что почки могут быть одним из основных органов, который способствует гидролизу вилдаглиптина до его основного неактивного метаболита, LAY151. DPP-4 частично берет участие в гидролизе вилдаглиптина, что было подтверждено исследованиями *in vivo* у крыс с дефицитом DPP-4.

Вилдаглиптин не метаболизируется ферментами цитохрома P450 в таком объеме, который можно было бы определить. Таким образом, не ожидается, что сопутствующий прием лекарственных препаратов, таких как ингибиторы и/или индукторы CYP450, будут влиять на метаболический клиренс вилдаглиптина. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует ферменты цитохрома P450. Таким образом, вилдаглиптин, скорее всего, не влияет на метаболический клиренс одновременно принятых лекарственных средств, которые метаболизируются CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Выведение. После перорального приема [^{14}C]-вилдаглиптина приблизительно 85 % дозы выводится с мочой и 15 % дозы – с калом. Почечное выведение неизмененного вилдаглиптина составляет 23 % перорально принятой дозы. После внутривенного введения здоровым добровольцам общий плазменный и почечный клиренс вилдаглиптина составляет 41 л в час и 13 л в час соответственно. Средний период полувыведения после внутривенного введения составляет приблизительно 2 часа. Период полувыведения после перорального приема составляет приблизительно 3 часа.

Линейность/нелинейность. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) вилдаглиптина и площадь под кривой концентрация в плазме/время (AUC) увеличивается практически пропорционально дозе во всем диапазоне терапевтических доз.

Отдельные группы пациентов.

Пол. Не наблюдалось никаких отличий в фармакокинетике препарата у здоровых добровольцев мужского и женского пола разного возраста и с разным индексом массы тела (ИМТ). Ингибирование DPP-4 вилдаглиптином не зависит от пола пациента.

Заболевания печени. Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику вилдаглиптина исследовалось у пациентов с незначительными, умеренными и серьезными нарушениями функции печени по классификации Чайлда–Пью (от 6 для незначительного до 12 для серьезного нарушения) в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Экспозиция вилдаглиптина после приема разовой дозы пациентами с незначительными и умеренными нарушениями функции печени была снижена (на 20 % и 8 % соответственно), тогда как экспозиция вилдаглиптина у пациентов с серьезными нарушениями увеличивалась на 22 %. Максимальное изменение (увеличение или уменьшение) экспозиции вилдаглиптина составляет приблизительно 30 %, что не считается клинически существенным. Не было выявлено зависимости между тяжестью нарушения функции печени и изменениями экспозиции вилдаглиптина.

Заболевание почек. Открытое исследование с многократным использованием препарата было проведено с целью оценки фармакокинетики самых низких терапевтических доз вилдаглиптина (50 мг один раз в сутки) у пациентов с разной степенью хронического нарушения функции почек, который определялся по клиренсу креатинина (легкое нарушение функции почек — от 50 до < 80 мл/мин, умеренное нарушение функции почек от 30 до < 50 мл/мин и тяжелое нарушение функции почек — < 30 мл/мин), в сравнении с контрольной группой участников исследования с нормальной функцией почек.

У пациентов с незначительными, умеренными и серьезными нарушениями функции почек AUC вилдаглиптина увеличивалась в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Показатели AUC метаболитов LAY151 и BQS867 увеличивались в среднем приблизительно в 1,5, 3 и 7 раз у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек соответственно. Некоторые данные относительно пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии (ННТС) показывают, что экспозиция вилдаглиптина схожа с экспозицией препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Концентрации LAY151 были приблизительно в 2–3 раза выше, нежели у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Вилдаглиптин выводился из организма с помощью гемодиализа в ограниченном количестве (3 % на протяжении 3–4-часового гемодиализа, который начинали проводить через 4 часа после применения препарата).

Пациенты пожилого возраста. У здоровых пациентов (≥ 70 лет) общая экспозиция вилдаглиптина (100 мг один раз в сутки) увеличивалась на 32 %, а максимальная концентрация в плазме крови — на 18 % в сравнении с молодыми здоровыми добровольцами (в возрасте от 18 до 40 лет).

Эти изменения, однако, не считаются клинически значимыми. Ингибирование DPP-4 вилдаглиптином не зависит от возраста пациента в исследованных возрастных группах.

Раса. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что расовая принадлежность не имеет значительного влияния на фармакокинетику вилдаглиптина.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение взрослых пациентов с сахарным диабетом типа II.

Как монотерапия:

– для пациентов, у которых применение только диеты и физических упражнений не обеспечивает достаточного контроля, а также для пациентов, у которых применение метформина считается неприемлемым из-за наличия противопоказаний или непереносимости.

В составе двойной пероральной терапии в комбинации с :

– метформином для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на применение максимально переносимой дозы при проведении монотерапии метформином;

– сульфонилмочевинной для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на применение максимальной переносимой дозы сульфонилмочевины, и для пациентов, для которых применение метформина считается неприемлемым из-за наличия противопоказаний или непереносимости;

– тиазолидиндионом для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, для которых применение тиазолидиндиона считается приемлемым.

В составе тройной пероральной терапии в комбинации с :

– сульфонилмочевинной и метформином, когда диета и физические упражнения вместе с двойной терапией этими лекарственными средствами не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

В комбинации с инсулином (с метформином или без), когда диета и физические упражнения вместе со стабильной дозой инсулина не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

Противопоказания.

Известная гиперчувствительность к вилдаглиптину или к какому-либо вспомогательному веществу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Вилдаглиптин имеет низкий потенциал для взаимодействия с другими препаратами. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом энзима цитохрома P450 (CYP) и не является ингибитором или катализатором энзимов CYP 450, то его взаимодействие с другими препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или катализаторами этих энзимов, маловероятно.

Комбинация с пиоглитазоном, метформином и глибуридом

Результаты исследований, проведенных с этими пероральными противодиабетическими средствами, не показали клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Дигоксин (субстрат Pgp), варфарин (субстрат CYP2C9)

Клинические исследования, проведенные при участии здоровых добровольцев, не показали клинически значимого фармакокинетического взаимодействия. Однако это не было установлено в целевой популяции.

Комбинация с амлодипином, рамиприлом, валсартаном или симвастатином

Исследования лекарственного взаимодействия при участии здоровых добровольцев были проведены с амлодипином, рамиприлом, валсартаном и симвастатином. В процессе этих исследований после одновременного применения указанных препаратов с вилдаглиптином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Как и в случае с другими пероральными противодиабетическими лекарственными средствами, определенные активные вещества, включая тиазиды, кортикостероиды, препараты гормонов щитовидной железы и симпатомиметики, могут уменьшать гипогликемический эффект вилдаглиптина.

Особенности применения.

Глиптар не является заменителем инсулина для инсулинозависимых пациентов. Препарат не следует применять для лечения пациентов с диабетом типа I или диабетическим кетоацидозом.

Нарушение функции почек

Опыт применения препарата для лечения пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек, а также пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии (ННТС) на гемодиализе ограничен. Поэтому применение препарата Глиптар не рекомендовано эти группам пациентов.

Нарушение функции печени

Глиптар не рекомендован для применения пациентам с нарушениями функции печени, в том числе пациентам, у которых до лечения уровень АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышал верхнюю границу нормы.

Контроль уровня ферментов печени

Редко сообщалось о нарушении функции печени (включая гепатит). В таких случаях у пациентов процесс протекания осложнений был исключительно бессимптомным, без клинических последствий, а показатели тестов функции печени (ТФП) после прекращения лечения возвращались к нормальным уровням. Перед началом лечения препаратом Глиптар следует проводить ТФП с целью определения у пациентов конечных показателей. Следует проводить мониторинг результатов ТФП во время лечения препаратом на протяжении первого года лечения с интервалом один раз в три-четыре месяца, а также периодически позднее.

У пациентов, у которых наблюдались повышенные уровни трансаминаз, следует проводить повторный мониторинг функции печени для подтверждения результатов, а также дальнейший мониторинг с частым проведением тестов функции печени, пока нарушенные уровни не вернуться к нормальным показателям. Если повышение уровня АЛТ или АСТ в 3 или более раз выше верхней границы нормы, то рекомендуется прекратить лечение препаратом Глиптар. Пациенты, у которых появились желтуха или другие признаки нарушения функции печени, должны

прекратить применение препарата Глиптар. После прекращения лечения препаратом и нормализации результатов ТФП лечение вилдаглиптином не следует начинать снова.

Сердечная недостаточность

Клиническое исследование применения вилдаглиптина пациентами с сердечной недостаточностью I–III функциональных классов по классификации NYHA (классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов) показало, что лечение вилдаглиптином не связано с изменением функции левого желудочка или с ухудшением имеющейся застойной сердечной недостаточности. Клинический опыт применения пациентами с сердечной недостаточностью III функционального класса по классификации NYHA все еще ограничен, а результаты не убедительны.

Опыт применения вилдаглиптина во время клинических исследований пациентами с сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA отсутствует, потому применять препарат этим пациентам не рекомендуется.

Расстройства со стороны кожи

В доклинических токсикологических исследованиях сообщалось о случаях поражения кожи, включая образование пузырей и язв на конечностях у обезьян. Хотя в процессе клинических исследований не было отмечено увеличение частоты поражения кожи, опыт относительно осложнений со стороны кожи у пациентов с сахарным диабетом ограничен.

Кроме того, в постмаркетинговый период применения препарата сообщалось о случаях буллезного и эксфолиативного поражения кожи.

Таким образом, в соответствии со стандартным уходом за пациентами с сахарным диабетом рекомендуется наблюдение для выявления нарушений со стороны кожи, таких как образование пузырей или язв.

Панкреатит

Применение препарата Глиптар связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита.

Если подозревается развитие панкреатита, применение препарата Глиптар не следует продолжать. В случае подтверждения диагноза острый панкреатит применение лекарственного средства Глиптар не следует возобновлять.

Гипогликемия

Применение сульфонилмочевины, как известно, приводит к развитию гипогликемии. Пациенты, которые получают Глиптар в комбинации с сульфонилмочевинной, могут быть склонны к развитию гипогликемии. Таким образом, для снижения риска развития гипогликемии возможно применение более низких доз сульфонилмочевины.

Другие

В состав препарата Глиптар, таблетки, входит лактоза. Пациентам с редкостными наследственными состояниями – непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы и галактозы – препарат Глиптар противопоказан.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

До сих пор нет соответствующих исследований применения вилдаглиптина беременным женщинам.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при применении высоких доз препарата. Потенциальный риск для человека не известен. Из-за отсутствия данных вилдаглиптин не следует применять во время беременности.

Период кормления грудью

Не известно, проникает ли вилдаглиптин в грудное молоко. Исследования на животных выявили наличие вилдаглиптина в молоке животных. Глиптар не следует назначать женщинам, которые кормят грудью.

Фертильность

Исследования относительно влияния препарата Глиптар на фертильность человека не проводились.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования относительно влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами не проводились. Пациенты, которые чувствуют головокружение, не должны управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

При применении в качестве монотерапии, в комбинации с метформином, в комбинации с тиазолидиндионом, в комбинации с метформином и сульфонилмочевинной или в комбинации с инсулином (с метформином или без) рекомендуемая суточная доза препарата Глиптар составляет 100 мг, которую разделяют на два приема: 50 мг утром и 50 мг вечером.

При применении в составе двойной комбинации с сульфонилмочевинной рекомендуемая доза препарата Глиптар составляет 50 мг один раз в сутки, утром. В этой популяции пациентов Глиптар в дозе 100 мг в сутки был не более эффективным, нежели Глиптар в дозе 50 мг один раз в сутки.

При применении в комбинации с сульфонилмочевинной с целью снижения риска развития гипогликемии возможно применение низких доз сульфонилмочевинной.

Превышать дозу препарата 100 мг не рекомендовано.

В случае пропуска дозы препарата Глиптар ее следует принять сразу, как только пациент вспомнит об этом. Двойную дозу препарата не следует принимать в тот же день.

Безопасность и эффективность вилдаглиптина в составе тройной пероральной терапии в комбинации с метформином и тиазолидиндионом не установлены.

Дозирование для пациентов с нарушением функции печени или почек

Глиптар не рекомендуется применять пациентам с нарушением функции печени, в том числе пациентам, у которых до лечения уровень АЛТ или АСТ в 3 раза выше верхней границы нормы.

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) нет необходимости в коррекции дозирования препарата Глиптар. Для пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек или с почечной недостаточностью в терминальной стадии (ННТС) рекомендуемая доза препарата составляет 50 мг один раз в сутки.

Дозирование для пациентов пожилого возраста

Для пациентов старше 65 лет нет необходимости менять дозирование.

Способ применения

Для перорального применения.

Глиптар можно применять независимо от приема пищи.

Дети. Детям и подросткам в возрасте до 18 лет применение препарата Глиптар не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности.

Передозировка.

Информация относительно передозировки лекарственного средства Глиптар ограничена.

Симптомы

Информация о возможных симптомах передозировки была получена в процессе исследований переносимости повышения дозы при участии здоровых добровольцев, которые получали вилдаглиптин на протяжении 10 дней. При дозировке 400 мг наблюдалось три случая возникновения мышечной боли, а также несколько случаев легкой и кратковременной парестезии, лихорадки, развития отеков и временного повышения уровня липазы. При дозировке 600 мг у одного из добровольцев возник отек ног и рук, значительное повышение уровня фосфокиназы креатинина (ФКК), которое сопровождалось повышением уровня АСТ, С-реактивного белка и миоглобина. Трое добровольцев этой группы имели отек обоих ног, который в двух случаях сопровождался парестезией. Все симптомы и нарушения лабораторных показателей исчезали после прекращения применения исследуемого препарата.

Лечение

В случае передозировки рекомендовано проводить поддерживающую терапию. Вилдаглиптин не выводится при гемодиализе, однако большинство метаболитов гидролиза (LAY 151) можно удалить с помощью гемодиализа.

Побочные реакции.

В процессе проведения контролируемых исследований длительностью не менее 12 недель при участии 3784 пациентов, которые принимали вилдаглиптин в суточной дозе 50 мг (один раз в сутки) или 100 мг (по 50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки), были получены данные по безопасности применения препарата. Из этих пациентов 2264 пациента получали вилдаглиптин как монотерапию и 1520 пациентов получали вилдаглиптин в сочетании с другими лекарственными средствами. 2682

пациента получали лечение вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки (или по 50 мг два раза в сутки, или 100 мг один раз в сутки), а 1102 пациента получали лечение вилдаглиптином в дозе 50 мг один раз в сутки.

Большинство побочных реакций, которые возникали при приеме вилдаглиптина, были легкими по характеру и временными, и не требовали прекращения лечения. Не было выявлено связи между развитием побочных реакций и возрастом или расой пациента, длительностью приема препарата или суточной дозой.

Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной дисфункции (в том числе гепатита). Эти случаи были в основном бессимптомные, без клинических последствий, а результаты тестов функции печени (ТФП) после прекращения лечения возвращались к нормальным. По данным контролируемых исследований монотерапии и дополнительной терапии длительностью до 24 недель, частота повышения уровня АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза от верхней границы нормы (было выявлено в процессе двух последовательных измерений или во время заключительного визита) составила 0,2 %, 0,3 % и 0,2 % при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки, дважды в сутки и при применении всех препаратов сравнения соответственно. Повышения уровней трансаминаз были преимущественно бессимптомными, не прогрессировали и не были связаны с холестаазом или желтухой.

Единичные случаи ангионевротического отека, о которых сообщалось в связи с применением вилдаглиптина, наблюдались с такой же частотой, как и в контрольной группе. Более высокий процент таких случаев наблюдался в той группе, где вилдаглиптин применялся в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Большинство явлений были легкими по тяжести и проходили на фоне приема вилдаглиптина.

Побочные реакции, которые наблюдались на протяжении двойных слепых исследований у пациентов, принимавших препарат вилдаглиптина как монотерапию и в составе комбинированной терапии, указаны ниже для каждого показания по классу системы органов и абсолютной частоте. Частота определяется таким образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко (> 10000 , $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой объединенной по частоте группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Монотерапия препаратом _____ вилдаглиптина. Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, которые получали вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки как монотерапию, в процессе проведения двойных слепых исследований (N = 1855).

Инфекции и инвазии: очень редко — инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит.

Со стороны обмена веществ: нечасто — гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение; нечасто — головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто — периферические отеки.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор.

Со стороны костно-мышечной и соединительной системы: нечасто — артралгия.

Со стороны кожи: возможны реакции гиперчувствительности.

Описание отдельных побочных реакций.

В контролируемых исследованиях монотерапии вилдаглиптином общая частота случаев досрочного прекращения лечения по причине появления нежелательных реакций не была больше у пациентов, которые получали лечение вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки (0,3 %), нежели у пациентов, которые получали плацебо (0,6 %) или препараты сравнения (0,5 %).

В сравнительных контролируемых исследованиях монотерапии случаи гипогликемии, которые были нечастыми, наблюдались у 0,4 % (7 из 1855) пациентов, которые получали лечение вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки, по сравнению с 0,2 % (2 из 1082) пациентов в группе лечения активным препаратом сравнения или плацебо, без серьезных или тяжелых явлений.

В клинических исследованиях, когда вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки назначался как монотерапия, масса тела пациентов не изменялась в сравнении с исходным уровнем (–0,3 кг и –1,3 кг при применении вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Клинические исследования длительностью до 2 лет не выявили никаких дополнительных признаков опасности или непредвиденных рисков в случае монотерапии вилдаглиптином.

Комбинация препарата с метформином. Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, которые получали вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином, в процессе проведения двойных слепых исследований (N = 208).

Со стороны обмена веществ: часто — гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто — тремор, головокружение, головная боль; нечасто — утомление.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — тошнота.

Описание отдельных побочных реакций.

В процессе проведения контролируемых клинических исследований комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки с метформином не сообщалось про отмену лечения из-за появления нежелательных реакций ни в группе лечения вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки + метформином, ни в группе приема плацебо + метформина.

В процессе проведения клинических исследований случаи гипогликемии наблюдались часто у пациентов, которые получали вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином (1 %) и нечасто у пациентов, которые получали плацебо + метформин (0,4 %). В группах приема вилдаглиптина не было зарегистрировано ни одного случая тяжелой гипогликемии.

В процессе клинических исследований при добавлении к метформину вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки масса тела пациентов не изменялась в сравнении с исходным уровнем (+0,2 кг и -1,0 кг в группе приема вилдаглиптина и группе приема плацебо соответственно).

В процессе проведения клинических исследований длительностью до 2 лет и более не было выявлено никаких дополнительных признаков опасности или непредвиденных рисков в случае добавления вилдаглиптина к метформину.

Комбинация препарата с сульфонилмочевинной. Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, которые получали вилдаглиптин в дозе 50 мг в комбинации с сульфонилмочевинной, в ходе проведения двойных слепых исследований (N = 170).

Инфекции и инвазии: очень редко — назофарингит.

Со стороны обмена веществ: часто — гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто — тремор, головокружение, головная боль, астения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор.

Описание отдельных побочных реакций.

В контролируемых клинических исследованиях комбинации вилдаглиптина в дозе 50 мг и сульфонилмочевины общая частота случаев досрочного прекращения лечения из-за появления нежелательных реакций составила 0,6 % при применении комбинации вилдаглиптина в дозе 50 мг с сульфонилмочевиной против 0 % в группе лечения плацебо + сульфонилмочевиной.

В клинических исследованиях частота случаев гипогликемии, когда вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки был добавлен к глимепириду, составила 1,2 % против 0,6 % в группе приема плацебо + глимеперида. В группах лечения вилдаглиптином тяжелых случаев гипогликемии зарегистрировано не было.

В процессе клинических исследований при добавлении к глимепириду вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки масса тела пациентов не изменялась в сравнении с исходным уровнем (-0,1 кг и -0,4 кг в группе приема вилдаглиптина и группе приема плацебо соответственно).

Комбинация препарата с тиазолидиндионом. Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, которые получали вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в комбинации с тиазолидиндионом, в процессе проведения двойных слепых исследований (N = 158).

Со стороны обмена веществ: часто — увеличение массы тела; нечасто — гипогликемия.

Со стороны нервной системы: нечасто — головная боль, астения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — периферические отеки.

Описание отдельных побочных реакций.

В процессе контролируемых клинических исследований комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки и тиазолидиндиона о досрочном прекращении лечения из-за появления нежелательных реакций не сообщалось ни в группе лечения вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки и тиазолидиндионом, ни в группе лечения плацебо + тиазолидиндионом.

В клинических исследованиях случаи гипогликемии наблюдались нечасто у пациентов, которые получали вилдаглиптин + пиоглитазон (0,6 %), но частыми у пациентов, которые получали плацебо + пиоглитазон (1,9 %). В группах лечения вилдаглиптином тяжелых случаев гипогликемии зарегистрировано не было.

В исследовании дополнительной терапии с пиоглитазоном абсолютный показатель роста массы тела при применении плацебо и вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки составлял 1,4 и 2,7 кг соответственно.

Процентная доля периферических отеков, когда вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки добавляли к максимальной дозе пиоглитазона, который применяли в качестве фонового препарата (45 мг один раз в сутки), составила 7,0 % по сравнению с 2,5 % при применении только пиоглитазона как фонового препарата.

Комбинация препарата с метформином и сульфонилмочевинной. Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с метформином и сульфонилмочевинной (N = 157).

Со стороны обмена веществ: часто — гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, тремор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — гипергидроз.

Общие нарушения: часто — астения.

Описание отдельных побочных реакций

О случаях досрочного прекращения лечения из-за появления нежелательных реакций не сообщалось в группе лечения вилдаглиптином + метформином + глимепиридом по сравнению с 0,6 % в группе лечения плацебо + метформином + глимепиридом.

Случаи развития гипогликемии была распространены в обеих группах лечения (5,1 % в группе применения вилдаглиптина + метформина + глимепирида по сравнению с 1,9 % в группе применения плацебо + метформина + глимепирида). Об одном тяжелом явлении гипогликемии сообщалось в группе применения вилдаглиптина.

В конце исследования влияние на средние показатели массы тела было нейтральным (0,6 кг в группе применения вилдаглиптина и -0,1 кг в группе применения плацебо).

Комбинация препарата с инсулином. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в комбинации с инсулином (с метформином или без), в процессе проведения двойных слепых исследований (N = 371).

Со стороны обмена веществ: часто – пониженный уровень глюкозы крови.

Со стороны нервной системы: часто — головная боль, озноб.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — тошнота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; нечасто — диарея, метеоризм.

Описание отдельных побочных реакций.

В процессе проведения контролируемых клинических исследований с применением вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с инсулином, с сопутствующим применением метформина или без, общая частота случаев досрочного прекращения лечения из-за появления нежелательных реакций составила 0,3 % в группе лечения вилдаглиптином, тогда как в группе применения плацебо случаев досрочного прекращения лечения из-за появления нежелательных реакций не наблюдалось.

Частота случаев гипогликемии была одинаковой в обеих группах лечения (14,0 % в группе лечения вилдаглиптином по сравнению с 16,4 % в группе применения плацебо). Появление тяжелого явления гипогликемии наблюдалась у 2 пациентов из группы лечения вилдаглиптином и у 6 пациентов из группы применения плацебо.

В конце исследования влияние на средние показатели массы тела было нейтральным (масса тела изменилась на +0,6 кг по сравнению с исходным уровнем в группе лечения вилдаглиптином и осталась без изменений в группе применения плацебо).

Постмаркетинговый опыт.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна – панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: частота неизвестна – гепатит (обратимый после прекращения приема лекарственного средства), отклонение функциональных печеночных проб от нормы (обратимые после прекращения приема лекарственного средства).

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – крапивница, буллезное или эксфолиативное поражения кожи, включая буллезный пемфигоид.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. В оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат»

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 01032, г.Киев, ул. Саксаганского, 139