

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**17.09.2020 № 2119**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/18310/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**23.04.2021 № 817**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**АЙГЛІМЕТ**  
**(AIGLIMET)**

**Склад:**

*діючі речовини:* вілдагліптин, метформіну гідрохлорид;

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

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

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

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

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Айглімет є комбінацією двох антиглікемічних речовин із різними механізмами дії, які покращують контроль глюкози у пацієнтів з діабетом II типу: вілдагліптин, представник сімейства інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) та метформіну гідрохлорид, представник класу бігуанідів.

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

### *Вілдагліптин*

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

Шляхом збільшення ендogenous 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 в дозах від 50 до 100 мг на добу значно покращило маркери функції бета-клітин, включаючи НОМА- $\beta$  (гомеостатичну модель оцінки функції бета-клітин), відношення проінсуліну до інсуліну та показники чутливості бета-клітин при багаторазовому проведенні тесту толерантності до їжі. В осіб без діабету (з нормальним рівнем глюкози) вілдагліптин не стимулював секрецію інсуліну чи зниження рівня глюкози.

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

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

Метформін може спричиняти зниження глюкози за допомогою трьох механізмів:

- Вироблення глюкози в печінці значною мірою відповідає за гіперглікемію у стані натще. Метформін знижує вироблення глюкози в печінці, що активізується резистентністю до інсуліну шляхом пригнічення глюконеогенезу і глікогенолізу, таким чином одночасно протидіє гіперглікемічному ефекту глюкагону. За допомогою цього механізму метформін знижує гіперглікемію натще.

- Погіршене периферичне поглинання та накопичення глюкози в основному відповідають за постпрандіальну гіперглікемію. Метформін підвищує чутливість клітин до інсуліну, стимулюючи активність інсулінових рецепторів тирозинкінази, тим самим сприяючи поглинанню глюкози на клітинному рівні. Метформін збільшує пропускну здатність всіх клітинних мембранних транспортерів глюкози (GLUT). Цей ефект метформіну особливо помітний при гіперглікемії. Внутрішньоклітинний синтез глікогену збільшується шляхом стимуляції ключового ферменту, глікогенсинтази. За допомогою цього механізму метформін знижує гіперглікемію після вживання їжі.

- Метформін знижує абсорбцію глюкози у 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 виявляє фібринолітичні властивості.

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

- значне зниження абсолютного ризику будь-яких пов'язаних із діабетом ускладнень у групі метформіну (29,8 подій/1000 пацієнто-років) порівняно з групою, що отримувала виключно 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, виключно дієта 12,7 подій/1000 пацієнто-років,  $p = 0,017$ ;

- значне зниження абсолютного ризику кількості летальних випадків: метформін 13,5 подій/1000 пацієнто-років порівняно з виключно дієтою 20,6 подій/1000 пацієнто-років ( $p = 0,011$ ) і порівняно з комбінованими групами, 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, виключно дієта 18 подій/1000 пацієнто-років ( $p = 0,01$ ).

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування*

#### Вілдагліптин з метформіном

У дослідженні біоеквівалентності препарату вілдагліптин з метформіном таблетки різних концентрацій (50 мг/850 мг і 50 мг/1000 мг) порівнювали з комбінацією окремих препаратів вілдагліптину і метформіну гідрохлориду у відповідних дозах. Вживання їжі не впливало на об'єм та ступінь всмоктування вілдагліптину – діючої речовини препарату вілдагліптин з метформіном. Максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{max}$ ) і площа під кривою «концентрація – час» (AUC) метформіну гідрохлориду при прийомі препарату вілдагліптин з метформіном у дозі 50 мг/1000 мг разом із їжею знижувалися на 26 і 7 % відповідно, а час досягнення ( $T_{max}$ ) уповільнювався (з 2,0 до 4,0 годин).

Нижче наводяться фармакокінетичні властивості окремих діючих речовин препарату.

#### Вілдагліптин

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

#### Метформіну гідрохлорид

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

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

*Розподіл*

### Вілдагліптин

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

### Метформіну гідрохлорид

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

### *Метаболізм*

#### Вілдагліптин

Метаболізм є основним шляхом виведення вілдагліптину у людей (69 % дози). Основний метаболіт LAУ151 є фармакологічно неактивним і є продуктом гідролізу ціанового фрагмента (57 % дози), за ним іде продукт гідролізу амідного фрагмента (4 % дози). Вілдагліптин не метаболізується ферментами цитохрому P450.

#### Метформіну гідрохлорид

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

### *Виведення*

#### Вілдагліптин

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

#### Метформіну гідрохлорид

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

#### Вілдагліптин

### *Лінійність/нелінійність*

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

### *Стать*

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

### *Вік*

Концентрації в плазмі підвищені у пацієнтів старше 70 років, проте ці зміни не вважаються клінічно значущими.

### *Печінкова недостатність*

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

### *Ниркова недостатність*

У процесі дослідження фармакокінетики AUC вілдагліптину збільшувалася в середньому в 1,4; 1,7 та 2 рази у пацієнтів з легкою (кліренс креатиніну [CrCl] 50 – <80 мл/хв), помірною (CrCl 30 – <50 мл/хв) та тяжкою (CrCl <30 мл/хв) нирковою недостатністю відповідно

порівняно зі здоровими добровольцями. AUC метаболіту LAY151 збільшувалася в 1,6; 3,2 і 7,3 раза, а метаболіту BQS867 – в 1,4; 2,7 і 7,3 раза у пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого, середнього і тяжкого ступеня тяжкості відповідно. Обмежені дані у пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН) вказують на те, що показники даної групи схожі з такими у пацієнтів з порушеннями функції нирок тяжкого ступеня. LAY151 AUC у пацієнтів із ХНН був у 6,8 раза вищим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Виведення вілдагліптину при гемодіалізі обмежене (через 4 години після одноразового прийому становить 3 % при тривалості процедури більше 3-4 годин).

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

#### *Етнічні групи*

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

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу:

- дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монопрепарату у максимально переносимих дозах, або у пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вілдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів;
- у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини;
- для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до вілдагліптину або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату;
- діабетичний кетоацидоз або діабетична прекома;
- ниркова недостатність або порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв);
- гострі стани, які можуть змінювати функцію нирок, такі як дегідратація, тяжка інфекція, шок, внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин;
- гострі або хронічні захворювання, які можуть призвести до тканинної гіпоксії, такі як серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- порушення функції печінки;
- гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм;
- період годування груддю.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

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

#### **Вілдаголіптин**

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

Клінічні дослідження проводились 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.

#### Метформіну гідрохлорид

##### *Зниження гіпоглікемічної ефективності*

Глюкокортикоїди (системні і місцеві), бета-2-агоністи, діуретики, фенотіазини (наприклад, хлорпромазин), гормони щитовидної залози, естрогени, оральні контрацептиви, замісні гормональні продукти, фенітоїн, нікотинова кислота, блокатори кальцієвих каналів, ізоніазид і тетракозактид можуть підвищувати рівень глюкози в крові.

##### *Потенціація гіпоглікемічної ефективності*

Фуросемід викликає збільшення рівня метформіну у плазмі ( $C_{\max}$  – на 22 %, AUC – на 15 %) та не змінює його нирковий кліренс.

Ніфедипін викликає збільшення рівня метформіну у плазмі ( $C_{\max}$  – на 20 %, AUC – на 9 – 20 %) шляхом збільшення абсорбції метформіну.

Циметидин збільшує  $C_{\max}$  метформіну на 60 % та AUC – на 40 %. Він не впливає на період напіввиведення метформіну. Інші активні речовини (амілорид, дигоксин, морфін, прокаїнамід, хінідин, хінін, ранітидин, триамтерен, триметоприм або ванкоміцин), які виводяться за допомогою активної ниркової канальцевої секреції, мають потенціал до взаємодії з метформіном. Відповідно, у пацієнтів, які отримують такі лікарські засоби, слід забезпечити ретельний контроль під час лікування метформіном.

Інгібітори АПФ можуть знижувати рівень глюкози в крові.

Рівень глюкози в крові також може знижуватися під дією бета-блокаторів, хоча кардіоселективні (бета-1-селективні) бета-блокатори виявляють такі взаємодії значно меншою мірою, ніж некардіоселективні засоби.

Спільне застосування інгібіторів MAO і пероральних протидіабетичних засобів може поліпшити толерантність до глюкози і збільшити гіпоглікемічний ефект.

Супутнє вживання алкоголю може потенціювати гіпоглікемічну дію метформіну і навіть призвести до гіпоглікемічної коми.

##### *Збільшення або зменшення гіпоглікемічної дії метформіну*

$H_2$ -антагоністи, клонідин і резерпін можуть збільшити або зменшити ефект метформіну. Порушення контролю рівня глюкози в крові (у тому числі гіпер- або гіпоглікемія) спостерігалися після спільного введення хінолонів і метформіну.

##### *Взаємодії, які збільшують небажані явища метформіну*

##### *Діуретики*

Порушення функції нирок через діуретики (особливо петльові діуретики) може призвести до лактоацидозу. Застосування діуретиків може призвести до підвищення рівня глюкози в крові.

##### *Йодовмісні контрастні речовини*

Для отримання інформації про взаємодію з йодовмісними контрастними речовинами і ризик виникнення лактоацидозу див. розділ «Особливості застосування».

##### *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.

### *Взаємодії, які впливають на ефективність інших речовин*

Метформін знижує рівень фуросеміду в плазмі ( $C_{\max}$  – на 33 %, AUC – на 12 %) і скорочує кінцевий період напіввиведення на 32 %, не змінюючи нирковий кліренс фуросеміду.

Дія фенпрокоумону може бути зменшена, оскільки його виведення прискорюється під дією метформіну.

Дослідження взаємодії з глібенкламідом, ніфедипіном, ібупрофеном і пропранололом не виявили клінічно значимого впливу на фармакокінетичні параметри цих речовин.

### *Інші взаємодії*

Симптоми гіпоглікемії можна зменшити за допомогою симпатолітиків (наприклад, бета-блокаторів, клонідину, гуанетидину, резерпіну).

## **Особливості застосування.**

### *Загальні*

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

### *Лактоацидоз*

Лактоацидоз – надзвичайно рідкісне (3 випадки на 100000 людино-років), однак серйозне метаболічне ускладнення, пов'язане з високою кількістю летальних наслідків при відсутності невідкладного лікування. Може виникати в результаті накопичення метформіну. Випадки лактоацидозу у пацієнтів, які приймали метформін, виникали, головним чином, у хворих на діабет із вираженою нирковою недостатністю. У пацієнтів із порушеннями функції печінки кліренс лактату може бути обмеженим. Частоту виникнення лактоацидозу можна і слід знизити, усунувши інші супутні фактори ризику, такі як погано контрольований діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність та будь-який стан, пов'язаний із гіпоксією (див. також розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Попередні ознаки і симптоми не є специфічними і можуть проявлятися у вигляді м'язових спазмів, що супроводжуються розладами шлунково-кишкового тракту, болем у животі, підвищеною частотою дихання і вираженою астеною. Лікар повинен враховувати ці симптоми. Лікар повинен також інформувати пацієнтів про можливі ознаки лактоацидозу.

### *Діагностика лактоацидозу*

Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, в подальшому можливий розвиток коми. Діагностичні лабораторні дані включають зниження рН крові, рівень лактату у плазмі крові вище 5 ммоль/л, а також збільшення аніонного інтервалу та коефіцієнта лактат/піруват. У випадку підозри на лактоацидоз лікування даним препаратом слід припинити, а пацієнта негайно госпіталізувати. Найбільш ефективним способом є виведення лактату і метформіну шляхом гемодіалізу (див. розділ «Передозування»).

### *Порушення функції нирок*

Оскільки метформін виводиться головним чином нирками, слід перед початком і регулярно під час лікування перевіряти кліренс креатиніну:

- принаймні один раз на рік у пацієнтів з нормальною функцією нирок;
- на розсуд лікаря у пацієнтів з рівнями у нижній межі нормального діапазону або у пацієнтів літнього віку, оскільки безсимптомне зниження функції нирок часто спостерігається у пацієнтів літнього віку.

Слід проявляти особливу обережність у ситуаціях, коли функція нирок може бути порушена, наприклад на початку лікування гіпотензивними або діуретичними засобами або при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів.

### *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 2,5 разів.

#### *Контроль рівня печінкових ферментів*

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

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

#### *Серцева недостатність*

Клінічне дослідження вілдагліптину у пацієнтів із серцевою недостатністю I–III функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) показало, що лікування вілдагліптином не було пов'язано зі зміною фракції викиду лівого шлуночка або загостренням наявної застійної серцевої недостатності порівняно з плацебо.

Досвід застосування вілдагліптину у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, які мають III–IV функціональні класи за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), відсутній, тому застосовувати його цим пацієнтам не слід.

Метформін протипоказаний пацієнтам із серцевою недостатністю, тому Айглімет також протипоказаний цим пацієнтам.

#### *Розлади з боку шкіри*

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

#### *Панкреатит*

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

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

#### *Гіпоглікемія*

Гіпоглікемія зазвичай не виникає у пацієнтів, які отримують терапію препаратом Айглімет, але може виникнути, якщо калорійність їжі недостатня, якщо фізичні навантаження не



компенсуються додатковою калорійністю їжі або при вживанні алкоголю. Особи літнього віку, ослаблені або виснажені пацієнти, а також особи з наднирковою або гіпофізарною недостатністю або алкогольною інтоксикацією є схильними до гіпоглікемії. Гіпоглікемію може бути важко діагностувати у літніх людей та пацієнтів, які приймають бета-блокатори.

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

#### *Хірургічні втручання*

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

#### *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 Айглімет до або під час такого дослідження і відновити його не раніше ніж через 48 годин після дослідження і тільки за умови нормальної функції нирок.

#### *Гіпоксичні стани*

Серцево-судинна недостатність (шок), гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда та інші стани, що характеризуються гіпоксією, пов'язані з виникненням лактоацидозу, що може призвести до преренальної азотемії. При виникненні таких станів терапію препаратом Айглімет слід негайно припинити.

#### *Вплив алкоголю*

Алкоголь, як відомо, потенціює дію метформіну на метаболізм лактату. Пацієнтів слід застерегти від надмірного вживання алкоголю.

#### *Вплив на рівень вітаміну B<sub>12</sub>*

Метформін, який входить до складу препарату, знижує рівень концентрації вітаміну B<sub>12</sub> приблизно у 7 % пацієнтів. Також зниження може асоціюватися з анемією, ці прояви швидко минають при припиненні лікування. Рекомендоване щорічне визначення гематологічних показників у пацієнтів, які отримують препарат Айглімет.

#### *Зміни у клінічному стані у пацієнтів із контрольованим цукровим діабетом II типу*

Зазвичай стан пацієнтів добре контролюється при застосуванні препарату Айглімет, але треба врахувати ризик виникнення кетоацидозу або лактоацидозу і при перших відхиленнях від норми негайно відмінити застосування препарату та вжити відповідних заходів.

#### *Втрата контролю за рівнем глюкози*

У пацієнтів зі стабілізованим рівнем глюкози на будь-якому діабетичному режимі може відбутися втрата контролю за рівнем глюкози при виникненні будь-яких стресових ситуацій, таких як гарячка, травми, інфекційні захворювання, хірургічні втручання. При виникненні таких ситуацій слід призупинити застосування препарату і контролювати рівень глікемії за допомогою інсуліну, а після нормалізації стану пацієнта поновити застосування препарату.

#### *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. Айглімет не слід застосовувати під час вагітності.

#### *Період годування груддю*

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

#### Фертильність

Дослідження щодо впливу препарату Айглімет на фертильність людини не проводилися.

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

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

#### **Спосіб застосування та дози.**

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

#### Спосіб застосування

Для перорального застосування.

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

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

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

*Початкова доза для пацієнтів, чий стан не контролюється належним чином при застосуванні монотерапії вілдагліптином.*

На підставі звичайних початкових доз метформіну гідрохлориду (добова доза: 500–1000 мг) лікування препаратом Айглімет можна розпочати з прийому таблеток 50 мг/850 мг 2 рази на добу, поступово титруючи дози після оцінки адекватності відповіді на лікування.

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

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

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

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

*Застосування у комбінації з інсуліном або сульфонілсечовиною.*

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

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку (старше 65 років)*

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

##### *Порушення функції нирок*

Айглімет не слід застосовувати для лікування пацієнтів, які мають кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв.

##### *Порушення функції печінки*

Айглімет 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 2,5 разів.

##### *Діти.*

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

#### ***Передозування.***

Про випадки передозування препарату не повідомлялося.

##### *Вілдагліптин*

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

##### Лікування

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

##### *Метформін*

Зафіксовано передозування метформіну при прийомі більше ніж 50 г препарату. Гіпоглікемія була зареєстрована в 10 % випадків. Але причинно-наслідкового зв'язку не було виявлено. Значне передозування метформіну (або існуючий ризик лактоацидозу) може призвести до лактоацидозу, який потребує невідкладної медичної допомоги та лікування у медичному закладі.

#### ***Побічні реакції.***

Наведені дані стосуються спільного введення вілдагліптину і метформіну у вигляді комбінації з вільною або фіксованою дозою.

При застосуванні вілдагліптину були зареєстровані рідкісні випадки ангіоневротичного набряку з такою ж частотою, що і в контрольних групах. Більший процент випадків був

zareestrovаний, коли вілдагліптин призначали в комбінації з інгібітором АПФ. Більшість випадків були легкими та зникали при продовженні застосування вілдагліптину. При застосуванні вілдагліптину були зареєстровані рідкісні випадки порушення функції печінки (включаючи гепатит). У цих випадках у пацієнтів зазвичай не було симптомів та клінічних ускладнень і функціональні печінкові проби поверталися до нормального рівня після припинення лікування. В процесі контрольованих досліджень монотерапії та додаткової терапії тривалістю до 24 тижнів частота підвищень рівнів 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.

У контрольованих клінічних дослідженнях гіпоглікемія нечасто спостерігалась у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у комбінації з метформіном, і в пацієнтів, які отримували плацебо і метформін. Випадків тяжкої гіпоглікемії у групі вілдагліптину не спостерігалось.

Шлунково-кишкові небажані явища, в тому числі діарея і нудота, спостерігалися під час лікування метформіном.

У цілому, шлунково-кишкові симптоми відзначалися у 12,9 % хворих, які отримували комбінацію вілдагліптину і метформіну, порівняно з 18,1 % пацієнтів, які отримували тільки метформін. У порівняльних контрольованих дослідженнях монотерапії гіпоглікемія спостерігалась нечасто.

Небажані реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин як монотерапію та додаткову терапію в процесі подвійних сліпих досліджень, перераховані нижче за класами систем органів та абсолютною частотою. При оцінюванні частоти виникнення побічних реакцій використано такі критерії:

дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10,000 - < 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не підлягає оцінці за наявними даними).

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

#### *Інфекції та інвазії*

Дуже рідко: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт.

#### *З боку нервової системи*

Часто: запаморочення, тремор.

Нечасто: головний біль.

#### *З боку судинної системи*

Нечасто: периферичні набряки.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: нудота.

Нечасто: діарея, запор.

#### *З боку печінки*

Рідко: підвищені рівні трансаміназ.

#### *З боку скелетно-м'язової системи*

Нечасто: артралгія.

#### *Порушення обміну речовин і харчування*

Нечасто: гіпоглікемія, збільшення маси тіла.

#### *Порушення загального характеру*

Нечасто: астенія.

Жодні небажані явища, що спостерігалися при монотерапії вілдагліптином, не виявлялись істотно частіше при одночасному застосуванні вілдагліптину та метформіну.

### 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».

- Гепатит, що минув після відміни препарату.

- Кропив'янка, панкреатит, бульозні або ексфолюативні ураження шкіри, утворення пухирів.

### Відомі небажані явища, спричинені метформіном, представлені нижче

#### *З боку крові і лімфатичної системи*

Поодинокі випадки лейкопенії, тромбоцитопенії та гемолітичної анемії.

Дуже рідко: зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> у крові.

#### *Порушення обміну речовин і харчування*

Дуже часто: втрата апетиту.

Дуже рідко: лактоацидоз (частота: 3 випадки на 100000 людино-років).

#### *З боку нервової системи*

Часто: дисгевзія (3 %).

Нечасто: втомлюваність.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Часто або дуже часто: шлунково-кишкові розлади (5–15 %), такі як нудота, блювання, діарея і біль у животі (ці симптоми зазвичай виникають на початку лікування і в більшості випадків минають спонтанно).

#### *З боку печінки і жовчовивідних шляхів*

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

#### *З боку шкіри та підшкірної жиркової клітковини*

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

### Комбінація вілдагліптину з інсуліном (з метформіном/без метформіну)

Частота гіпоглікемії у контрольованих клінічних дослідженнях була подібною в обох групах (14,0 % у групі вілдагліптину порівняно з 16,4 % у групі плацебо). Тяжкі гіпоглікемічні явища були відзначені у 2 пацієнтів у групі вілдагліптину та у 6 пацієнтів у групі плацебо. Загальний вплив на середню масу тіла був незначним в обох групах (+0,6 кг у групі вілдагліптину та ±0 кг у групі плацебо).

### Наступні небажані явища спостерігалися при прийомі вілдагліптину під час цих досліджень

#### *З боку нервової системи*

Часто: головний біль.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: нудота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

Нечасто: діарея, метеоризм.

#### *Порушення загального характеру*

Часто: озноб.

#### *Лабораторні дослідження*

Часто: зниження рівня глюкози в крові. Відміна препарату через ці небажані явища в цілому відбувалася рідко.

### Комбінація зі сульфонілсечовиною

Гіпоглікемія була частою в обох групах (5,1 % у групі вілдагліптин + метформін + глімепірид порівняно з 1,9 % у групі плацебо + метформін + глімепірид). Одне тяжке гіпоглікемічне явище було зареєстроване в групі вілдагліптину. В кінці дослідження вплив на середню масу тіла був незначним (+0,6 кг у групі вілдагліптину та –1,0 кг у групі плацебо).

Небажані явища у пацієнтів, які отримували препарат 50 мг 2 рази на добу у комбінації з метформіном і сульфонілсечовиною (n = 157):

*Порушення обміну речовин і харчування*

Часто: гіпоглікемія.

*З боку нервової системи*

Часто: запаморочення, тремор.

*З боку шкіри*

Часто: гіпергідроз.

*Порушення загального характеру*

Часто: астенія.

***Термін придатності.***

2 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

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

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

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

**Дата останнього перегляду.** 23.04.2021.