

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**04.09.2020 № 2032**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/18279/01/01**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**АЙГЛИМЕТ**  
**(AIGLIMET)**

**Состав:**

*действующие вещества:* вилдаглиптин, метформина гидрохлорид;

1 таблетка 50 мг/850 мг содержит 50 мг вилдаглиптина и 850 мг метформина гидрохлорида;

1 таблетка 50 мг/1000 мг содержит 50 мг вилдаглиптина и 1000 мг метформина гидрохлорида;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, коповидон К 25, кросповидон (тип Б), гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат; пленочная оболочка – Opadry® Yellow 03F520096 (для таблеток 50 мг/850 мг), Opadry® Yellow 03F520097 (для таблеток 50 мг/1000 мг): гипромелоза, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), макрогол, тальк.

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки 50 мг/850 мг: таблетки овальной формы, гладкие с двух сторон, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с размером 20,7 × 8,8 мм;

таблетки 50 мг/1000 мг: таблетки овальной формы, гладкие с двух сторон, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, темно-желтого цвета с размером 21,3 × 10,1 мм.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противодиабетические препараты. Комбинация пероральных гипогликемизирующих препаратов. Код АТХ А10В D08.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Айглимет является комбинацией двух антигликемических веществ с разными механизмами действия, которые улучшают контроль глюкозы у пациентов с диабетом II типа: вилдаглиптин, представитель семейства ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и метформина гидрохлорид, представитель класса бигуанидов.

Вилдаглиптин, представитель класса веществ, которые усиливают работу островкового аппарата поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором ДПП-4. Метформин действует, главным образом, путем уменьшения эндогенной продукции глюкозы в печени.

*Вилдаглиптин*

Вилдаглиптин действует, главным образом, путем угнетения ДПП-4, фермента, который отвечает за деградацию инкретиновых гормонов ГПП-1 (глюкагонподобного пептида-1) и ГИП (глюкозозависимого инсулинотропного полипептида). Угнетение вилдаглиптином активности

ДПП-4 приводит к быстрому и полному увеличению эндогенного уровня инкретиновых гормонов ГПП-1 и ГИП после приема пищи и натошак.

Путем увеличения эндогенных уровней этих инкретиновых гормонов вилдаглиптин повышает чувствительность бета-клеток к глюкозе, в результате чего улучшается глюкозозависимое выделение инсулина. Лечение пациентов с сахарным диабетом II типа вилдаглиптином в дозах от 50 до 100 мг в сутки значительно улучшило маркеры функции бета-клеток, включая НОМА-β (гомеостатическую модель оценки функции бета-клеток), отношение проинсулина к инсулину и показатели чувствительности бета-клеток при многократном проведении теста толерантности к пище. У лиц без диабета (с нормальным уровнем глюкозы) вилдаглиптин не стимулировал секрецию инсулина или снижение уровня глюкозы.

Путем повышения уровня эндогенного ГПП-1 вилдаглиптин увеличивает чувствительность альфа-клеток поджелудочной железы к глюкозе, в результате чего увеличивается секреция глюкозосоответствующего глюкагона. Усиленное повышение соотношения инсулин/глюкагон во время гипергликемии обуславливает рост уровня инкретинового гормона, что приводит к снижению продукции глюкозы в печени в условиях натошак и после приема пищи, а это приводит к снижению уровня глюкозы.

Известный эффект повышенных уровней ГПП-1 с задержкой желудочного сока не наблюдается при лечении вилдаглиптином.

#### *Метформина гидрохлорид*

Метформин является пероральным антидиабетическим средством класса бигуанидов, гипогликемический эффект которого основывается, главным образом, на преодолении резистентности к инсулину в печени и мышцах. При наличии инсулина он снижает как базальный, так и постпрандиальный уровень глюкозы в плазме. Метформин не стимулирует секрецию инсулина, поэтому не приводит к гипогликемии при монотерапии.

Метформин может вызывать снижение глюкозы с помощью трех механизмов:

- Выработка глюкозы в печени в значительной степени отвечает за гипергликемию в состоянии натошак. Метформин снижает выработку глюкозы в печени, которая активируется резистентностью к инсулину путем угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза, таким образом одновременно противодействует гипергликемическому эффекту глюкагона. С помощью этого механизма метформин снижает гипергликемию натошак.

- Ухудшенное периферическое поглощение и накопление глюкозы в основном отвечают за постпрандиальную гипергликемию. Метформин повышает чувствительность клеток к инсулину, стимулируя активность инсулиновых рецепторов тирозинкиназы, тем самым способствуя поглощению глюкозы на клеточном уровне. Метформин увеличивает пропускную способность всех клеточных мембранных транспортеров глюкозы (GLUT). Этот эффект метформина особенно заметен при гипергликемии. Внутриклеточный синтез гликогена увеличивается путем стимуляции ключевого фермента, гликогенсинтазы. С помощью этого механизма метформин снижает гипергликемию после приема пищи.

- Метформин снижает абсорбцию глюкозы в кишечном тракте, тем самым снижая влияние глюкозы после приема пищи.

У людей, независимо от влияния на гликемию, метформина гидрохлорид имеет благоприятный эффект на метаболизм липидов. Это было показано для терапевтических доз в контролируемых, средней продолжительности или длительных клинических исследованиях: метформина гидрохлорид снижает уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что метформин повышает уровень липопротеинов высокой плотности. Метформин также проявляет фибринолитические свойства.

Проспективное рандомизированное исследование UKPDS (Британское проспективное исследование сахарного диабета) установило долгосрочные преимущества интенсивного контроля глюкозы в крови при диабете II типа. Анализ результатов у пациентов с чрезмерной массой тела, которые получали метформин после недостаточной эффективности исключительно диеты, показал:

- значительное снижение абсолютного риска любых связанных с диабетом осложнений в группе метформина (29,8 событий/1000 пациенто-лет) по сравнению с группой, которая получала исключительно диету (43,3 событий/1000 пациенто-лет),  $p = 0,0023$ , по сравнению с комбинированными группами, которые получали сульфонилмочевину и инсулин как монотерапию (40,1 событий/1000 пациенто-лет),  $p = 0,0034$ ;
- значительное снижение абсолютного риска летальных последствий, связанных с диабетом: метформин 7,5 событий/1000 пациенто-лет, исключительно диета 12,7 событий/1000 пациенто-лет,  $p = 0,017$ ;
- значительное снижение абсолютного риска количества летальных случаев: метформин 13,5 событий/1000 пациенто-лет по сравнению с исключительно диетой 20,6 событий/1000 пациенто-лет ( $p = 0,011$ ) и по сравнению с комбинированными группами, которые получали сульфонилмочевину и инсулин как монотерапию, 18,9 событий/1000 пациенто-лет ( $p = 0,021$ );
- значительное снижение абсолютного риска развития инфаркта миокарда: метформин 11 событий/1000 пациенто-лет, исключительно диета 18 событий/1000 пациенто-лет ( $p = 0,01$ ).

*Фармакокинетика.*

*Всасывание*

Вилдаглиптин с метформином

В исследовании биоэквивалентности препарата вилдаглиптин с метформином таблетки разных концентраций (50 мг/850 мг и 50 мг/1000 мг) сравнивали с комбинацией отдельных препаратов вилдаглиптина и метформина гидрохлорида в соответствующих дозах. Прием пищи не влиял на объем и степень всасывания вилдаглиптина – действующего вещества препарата вилдаглиптин с метформином. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) метформина гидрохлорида при приеме препарата вилдаглиптин с метформином в дозе 50 мг/1000 мг вместе с едой снижались на 26 и 7 % соответственно, а время достижения ( $T_{max}$ ) замедлялось (с 2,0 до 4,0 часов).

Ниже приводятся фармакокинетические свойства отдельных действующих веществ препарата.

Вилдаглиптин

После перорального приема натошак вилдаглиптин быстро всасывается. Абсолютная биодоступность составляет 85 %.  $C_{max}$  достигается приблизительно через 1 час. Прием пищи не изменяет общую экспозицию (AUC).

Метформина гидрохлорид

После перорального приема метформина  $C_{max}$  достигается приблизительно через 2,5 часа. Считается, что всасывание осуществляется в основном в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность метформина гидрохлорида (таблеток по 850 мг), принятого натошак, составляет у здоровых добровольцев приблизительно от 50 до 60 %. Прием перорально одноразовой дозы 500–2500 мг обусловил менее чем пропорциональное увеличение  $C_{max}$ , возможно, в результате механизма насыщения. При обычном дозировании и режиме приема метформина равновесные плазматические концентрации достигаются в границах 24–48 часов и обычно составляют менее 1 мкг/мл. В контролируемых клинических исследованиях  $C_{max}$  не превышала 4 мкг/мл даже при применении максимальных доз.

Прием пищи снижает объем и немного замедляет всасывание метформина гидрохлорида, о чем свидетельствуют приблизительно на 40 % меньшая средняя  $C_{max}$ , на 25 % меньшая AUC, а также увеличение на 35 мин  $T_{max}$ . Клиническое значение такого снижения неизвестно.

## *Распределение*

### Вилдаглиптин

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы крови является низким (9,3 %), вилдаглиптин распределяется одинаково между плазмой и эритроцитами. Средний объем распределения вилдаглиптина в стационарной фазе после внутривенного введения ( $V_{ss}$ ) составляет 71 л, что указывает на внесосудистое распределение.

### Метформина гидрохлорид

Связывание метформина с белками плазмы является незначительным. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме крови, и достигается приблизительно через то же время. Эритроциты, вероятно, представляют собой вторичный участок распределения. Средний объем распределения ( $V_d$ ) составляет 63–276 литров.

## *Метаболизм*

### Вилдаглиптин

Метаболизм является основным путем выведения вилдаглиптина у людей (69 % дозы). Основной метаболит LAУ151 является фармакологически неактивным и представляет собой продукт гидролиза цианового фрагмента (57 % дозы), за ним идет продукт гидролиза амидного фрагмента (4 % дозы). Вилдаглиптин не метаболизируется ферментами цитохрома Р450.

### Метформина гидрохлорид

Метформин выводится с мочой в неизмененном виде. У человека метаболиты не определены.

## *Выведение*

### Вилдаглиптин

85 % дозы выводится с мочой, 15 % дозы – с калом. После перорального применения 23 % дозы выводится с мочой в виде неизмененного вилдаглиптина. Период полувыведения после перорального применения составляет приблизительно 3 часа.

### Метформина гидрохлорид

Метформин выводится из организма с мочой без изменений. Почечный клиренс составляет >400 мл/мин, то есть приблизительно в 3,5 раза больше, чем клиренс креатинина. Соответственно, препарат главным образом выводится путем активной канальцевой секреции. После перорального приема конечный период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. При проведении измерений в цельной крови период полувыведения составляет около 17,6 часа. У пациентов с нормальной функцией почек метформин не накапливается в организме в стандартных дозах (1500–2000 мг).

### Вилдаглиптин

#### *Линейность/нелинейность*

$C_{max}$  для вилдаглиптина и AUC увеличивались почти пропорционально дозированию во всем диапазоне терапевтических доз.

#### *Пол*

Не наблюдали никакой разницы в фармакокинетических параметрах вилдаглиптина у здоровых добровольцев мужского и женского пола.

#### *Возраст*

Концентрации в плазме повышены у пациентов старше 70 лет, однако эти изменения не считаются клинически значимыми.

#### *Печеночная недостаточность*

Влияние вилдаглиптина (100 мг) не повышалось после однократной дозы 100 мг у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью влияние было увеличено на 22 % (68 % верхнего предела ДИ).

#### *Почечная недостаточность*

В ходе исследования фармакокинетики AUC вилдаглиптина увеличивалась в среднем в 1,4; 1,7 и 2 раза у пациентов с легкой (клиренс креатинина [CrCl] 50 – <80 мл/мин), умеренной (CrCl 30 – <50 мл/мин) и тяжелой (CrCl <30 мл/мин) почечной недостаточностью соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC метаболита LAY151 увеличивалась в 1,6; 3,2 и 7,3 раза, а метаболита BQS867 – в 1,4; 2,7 и 7,3 раза у пациентов с нарушениями функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) указывают на то, что показатели данной группы похожи с такими у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени. LAY151 AUC у пациентов с ХПН был в 6,8 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограничено (через 4 часа после одноразового приема составляет 3 % при длительности процедуры больше 3–4 часов).

Влияние метформина: у пациентов с нарушениями функции почек почечный клиренс уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, с удлинением периода полувыведения и риском накопления.

#### *Этнические группы*

Ограниченные данные свидетельствуют об отсутствии влияния этнической принадлежности на фармакокинетику вилдаглиптина.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Айглимет показан для лечения пациентов с сахарным диабетом II типа:

- взрослых пациентов, у которых надлежащий контроль уровня глюкозы не может быть обеспечен пероральным приемом метформина как монопрепарата в максимально переносимых дозах, или у пациентов, которые уже получали лечение комбинацией вилдаглиптина и метформина в виде отдельных препаратов;
- в комбинации с сульфонилмочевинной (трехкомпонентная комбинированная терапия) как дополнительное к диете и упражнениям средство при лечении пациентов, состояние которых не контролируется должным образом при применении метформина и сульфонилмочевины;
- для проведения трехкомпонентной комбинированной терапии с инсулином как дополнительное к диете и упражнениям средство для улучшения контроля уровня глюкозы при лечении пациентов, у которых применение стабильной дозы инсулина и метформина как монотерапии не обеспечивает надлежащего контроля уровня глюкозы.

#### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину гидрохлориду, или к каким-либо другим компонентам препарата;
- диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома;
- почечная недостаточность или нарушения функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин);
- острые состояния, которые могут изменять функцию почек, такие как дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ;
- острые или хронические заболевания, которые могут привести к тканевой гипоксии, такие как сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- нарушения функции печени;
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;

- период кормления грудью.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Официальные исследования лекарственного взаимодействия препарата вилдаглиптин с метформином не проводились. Ниже приведены сведения о взаимодействиях действующих веществ, вилдаглиптина и метформина отдельно.

Вилдаглиптин

Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов цитохрома Р (СYP) 450 и не тормозит и не индуцирует ферменты системы СYP 450, маловероятно, чтобы вилдаглиптин при одновременном применении взаимодействовал с субстратами, ингибиторами или индукторами этих ферментов.

Клинические исследования проводились с применением пероральных противодиабетических средств у пациентов с диабетом II типа или препаратов с узким терапевтическим окном. Эти исследования не показали клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с пероральными противодиабетическими средствами (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином), амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном или варфарином.

Метформина гидрохлорид

*Снижение гипогликемической эффективности*

Глюкокортикоиды (системные и местные), бета-2-агонисты, диуретики, фенотиазины (например, хлорпромазин), гормоны щитовидной железы, эстрогены, оральные контрацептивы, заместительные гормональные продукты, фенитоин, никотиновая кислота, блокаторы кальциевых каналов, изониазид и тетракозактид могут повышать уровень глюкозы в крови.

*Потенциация гипогликемической эффективности*

Фуросемид вызывает увеличение уровня метформина в плазме ( $C_{max}$  – на 22 %, AUC – на 15 %) и не изменяет его почечный клиренс.

Нифедипин вызывает увеличение уровня метформина в плазме ( $C_{max}$  – на 20 %, AUC – на 9–20 %) путем увеличения абсорбции метформина.

Циметидин увеличивает  $C_{max}$  метформина на 60 % и AUC – на 40 %. Он не влияет на период полувыведения метформина. Другие активные вещества (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм или ванкомицин), которые выводятся с помощью активной почечной канальцевой секреции, имеют потенциал взаимодействия с метформином. Соответственно, у пациентов, которые получают такие лекарственные средства, следует обеспечить тщательный контроль во время лечения метформином.

Ингибиторы АПФ могут снижать уровень глюкозы в крови.

Уровень глюкозы в крови также может снижаться под действием бета-блокаторов, хотя кардиоселективные (бета-1-селективные) бета-блокаторы проявляют такие взаимодействия значительно в меньшей степени, чем некардиоселективные средства.

Совместное применение ингибиторов MAO и пероральных противодиабетических средств может улучшить толерантность к глюкозе и увеличить гипогликемический эффект.

Сопутствующее употребление алкоголя может потенцировать гипогликемическое действие метформина и даже привести к гипогликемической коме.

*Увеличение или уменьшение гипогликемического действия метформина*

$H_2$ -антагонисты, клонидин и резерпин могут увеличить или уменьшить эффект метформина. Нарушения контроля уровня глюкозы в крови (в том числе гипер- или гипогликемия) наблюдались после совместного введения хинолонов и метформина.

*Взаимодействия, которые увеличивают нежелательные явления метформина*

*Диуретики*

Нарушение функции почек из-за диуретиков (особенно петлевые диуретики) может привести к лактоацидозу. Применение диуретиков может привести к повышению уровня глюкозы в крови.

#### *Йодсодержащие контрастные вещества*

Для получения информации о взаимодействии с йодсодержащими контрастными веществами и риске возникновения лактоацидоза см. раздел «Особенности применения».

#### *Алкоголь*

При острой алкогольной интоксикации у пациентов, которые принимают метформин, существует повышенный риск развития лактоацидоза, особенно после голодания или при недостаточности питания или нарушении функции печени.

#### *Взаимодействия, которые влияют на эффективность других веществ*

Метформин снижает уровень фуросемида в плазме ( $C_{max}$  – на 33 %, AUC – на 12 %) и сокращает конечный период полувыведения на 32 %, не изменяя почечный клиренс фуросемида.

Действие фенпрокоумона может быть уменьшено, поскольку его выведение ускоряется под действием метформина.

Исследования взаимодействия с глибенкламидом, нифедипином, ибупрофеном и пропранололом не обнаружили клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры этих веществ.

#### *Другие взаимодействия*

Симптомы гипогликемии можно уменьшить с помощью симпатолитиков (например, бета-блокаторов, клонидина, гуанетидина, резерпина).

### **Особенности применения.**

#### *Общие*

Айглимет не заменяет инсулин для инсулинозависимых пациентов. Препарат не следует применять у пациентов с диабетом I типа.

#### *Лактоацидоз*

Лактоацидоз – чрезвычайно редкое (3 случая на 100000 человеко-лет), однако серьезное метаболическое осложнение, связанное с высоким количеством летальных последствий при отсутствии неотложного лечения. Может возникать в результате накопления метформина. Случаи лактоацидоза у пациентов, которые принимали метформин, возникали, главным образом, у больных диабетом с выраженной почечной недостаточностью. У пациентов с нарушениями функции печени клиренс лактата может быть ограниченным. Частоту возникновения лактоацидоза можно и следует снизить, устранив другие сопутствующие факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с гипоксией (см. также разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Предшествующие признаки и симптомы не являются специфическими и могут проявляться в виде мышечных спазмов, которые сопровождаются расстройствами желудочно-кишечного тракта, болью в животе, повышенной частотой дыхания и выраженной астенией. Врач должен учитывать эти симптомы. Врач должен также информировать пациентов о возможных признаках лактоацидоза.

#### *Диагностика лактоацидоза*

Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе и гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы. Диагностические лабораторные данные включают снижение pH крови, уровень лактата в плазме крови выше 5 ммоль/л, а также увеличение анионного интервала и коэффициента лактат/пируват. В случае подозрения на лактоацидоз

лечение данным лекарственным препаратом следует прекратить, а пациента немедленно госпитализировать. Наиболее эффективным способом является выведение лактата и метформина путем гемодиализа (см. раздел «Передозировка»).

#### *Нарушения функции почек*

Поскольку метформин выводится главным образом почками, следует перед началом и регулярно во время лечения проверять клиренс креатинина:

- по крайней мере один раз в год у пациентов с нормальной функцией почек;
- на усмотрение врача у пациентов с уровнями в нижнем пределе нормального диапазона или у пациентов пожилого возраста, поскольку бессимптомное снижение функции почек часто наблюдается у пациентов пожилого возраста.

Следует проявлять особую осторожность в ситуациях, когда функция почек может быть нарушена, например в начале лечения гипотензивными или диуретическими средствами или при применении нестероидных противовоспалительных средств.

#### *Нарушения функции печени*

Вилдаглиптин не следует применять для лечения пациентов с нарушениями функции печени, включая пациентов, у которых уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) до начала лечения превышает верхнюю границу нормы (ВГН) больше чем в 2,5 раза.

#### *Контроль уровня печеночных ферментов*

При применении вилдаглиптина были зарегистрированы редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит). В этих случаях у пациентов, как правило, не было симптомов и клинических осложнений и функциональные печеночные пробы (ФПП) возвращались к нормальному уровню после прекращения лечения. До начала лечения препаратом Айглимет следует провести ФПП для определения их исходного уровня у пациентов. Следует проводить контроль ФПП каждые 3 месяца во время лечения на протяжении первого года лечения, а также периодически после этого. Пациенты, у которых наблюдается повышение уровня трансаминаз, требуют повторной оценки функции печени для подтверждения изменения показателей, после чего следует часто проводить ФПП, пока измененные показатели не вернуться к нормальному уровню. Если сохраняется превышение ВГН показателей АСТ и АЛТ больше чем в 3 раза, рекомендуется отменить лечение препаратом Айглимет. Пациенты, у которых развивается желтуха или другие признаки, которые указывают на нарушение функции печени, требуют прекращения лечения препаратом Айглимет.

После прекращения лечения препаратом Айглимет и нормализации ФПП повторное лечение этим препаратом начинать не следует.

#### *Сердечная недостаточность*

Клиническое исследование вилдаглиптина у пациентов с сердечной недостаточностью I-III функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) показало, что лечение вилдаглиптином не было связано с изменением фракции выброса левого желудочка или обострением имеющейся застойной сердечной недостаточности по сравнению с плацебо.

Опыт применения вилдаглиптина в клинических исследованиях при участии пациентов, которые имеют III-IV функциональные классы по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), отсутствует, поэтому применять его этим пациентам не следует.

Метформин противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью, поэтому Айглимет также противопоказан этим пациентам.

#### *Расстройства со стороны кожи*

В доклинических токсикологических исследованиях вилдаглиптина сообщалось о поражении кожи, включая образование пузырей и язв на конечностях животных. Хотя в ходе клинических

исследований не было отмечено увеличения частоты поражения кожи, опыт относительно осложнений со стороны кожи у пациентов с сахарным диабетом был ограничен. Кроме того, имели место пострегистрационные сообщения о буллезных и эксфолиативных поражениях кожи. Таким образом, при проведении регулярного наблюдения за пациентами с сахарным диабетом рекомендуется контроль за нарушениями со стороны кожи, такими как образование пузырей или язв.

#### *Панкреатит*

При проведении пострегистрационного наблюдения имели место нежелательные реакции в виде острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерном симптоме острого панкреатита – стойкой, сильной боли в животе.

После прекращения лечения вилдаглиптином происходило прекращение проявлений панкреатита. При подозрениях на панкреатит следует прекратить прием вилдаглиптина и других потенциально опасных с этой точки зрения препаратов.

#### *Гипогликемия*

Гипогликемия обычно не возникает у пациентов, которые получают терапию препаратом Айглимет, но может возникнуть, если калорийность пищи является недостаточной, если физические нагрузки не компенсируются дополнительной калорийностью пищи или при употреблении алкоголя. Лица пожилого возраста, ослабленные или истощенные пациенты, а также лица с надпочечниковой или гипофизарной недостаточностью или алкогольной интоксикацией склонны к гипогликемии. Гипогликемию может быть трудно диагностировать у пожилых людей и пациентов, которые принимают бета-блокаторы.

Известно, что производные сульфонилмочевины вызывают гипогликемию. Пациенты, которые получают Айглимет в сочетании с сульфонилмочевиной, имеют риск возникновения гипогликемии. Для снижения риска развития гипогликемии целесообразно применение самых низких доз сульфонилмочевины.

#### *Хирургические вмешательства*

Поскольку Айглимет содержит метформин, лечение этим препаратом следует прекратить за 48 часов до планового хирургического вмешательства с общей, спинальной или эпидуральной анестезией и не следует возобновлять раньше, чем через 48 часов после этого (при условии нормальной функции почек и перорального употребления пищи).

#### *Рентгенологические исследования*

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ при проведении рентгенологических исследований может привести к острому нарушению функции почек. Таким образом, из-за содержания метформина следует прекратить прием препарата Айглимет до или во время такого исследования и возобновить его не раньше, чем через 48 часов после исследования, и только при условии нормальной функции почек.

#### *Гипоксические состояния*

Сердечно-сосудистая недостаточность (шок), острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся гипоксией, связаны с возникновением лактоацидоза, что может привести к преренальной азотемии. При возникновении таких состояний терапию препаратом Айглимет следует немедленно прекратить.

#### *Влияние алкоголя*

Алкоголь, как известно, потенцирует действие метформина на метаболизм лактата. Пациентов следует предупредить от чрезмерного употребления алкоголя.

#### *Влияние на уровень витамина В<sub>12</sub>*

Метформин, который входит в состав препарата, снижает уровень концентрации витамина В<sub>12</sub> приблизительно у 7 % пациентов. Также снижение может ассоциироваться с анемией, эти проявления быстро проходят при прекращении лечения. Рекомендовано ежегодное

определение гематологических показателей у пациентов, которые получают препарат Айглимет.

### *Изменения в клиническом состоянии у пациентов с контролируемым сахарным диабетом II типа*

Обычно состояние пациентов хорошо контролируется при применении препарата Айглимет, но надо учитывать риск возникновения кетоацидоза или лактоацидоза и при первых отклонениях от нормы немедленно отменить применение препарата и принять соответствующие меры.

### *Потеря контроля за уровнем глюкозы*

У пациентов со стабилизированным уровнем глюкозы на любом диабетическом режиме может произойти потеря контроля за уровнем глюкозы при возникновении любых стрессовых ситуаций, таких как лихорадка, травмы, инфекционные заболевания, хирургические вмешательства. При возникновении таких ситуаций следует приостановить применение препарата и контролировать уровень гликемии с помощью инсулина, после нормализации состояния пациента возобновить применение препарата.

### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

#### *Беременность*

Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность при применении высоких доз вилдаглиптина. Относительно метформина исследования на животных не показали репродуктивной токсичности. Исследования на животных, которые были проведены с применением вилдаглиптина и метформина, не обнаружили признаков тератогенности, но были отмечены фетотоксические эффекты при токсичных для беременных самок дозах. Потенциальный риск для людей неизвестен. Айглимет не следует применять во время беременности.

#### *Период кормления грудью*

Исследования на животных показали выделение метформина и вилдаглиптина в молоко. Неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин в грудное молоко человека, но известно, что метформин выделяется в грудное молоко человека в небольшом количестве. Учитывая связанный с метформином потенциальный риск неонатальной гипогликемии и отсутствие данных о влиянии вилдаглиптина, Айглимет не следует применять женщинам в период кормления грудью.

#### *Фертильность*

Исследования относительно влияния препарата Айглимет на фертильность человека не проводились.

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

Не проводились исследования влияния препарата на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Поэтому больные, у которых может возникнуть головокружение, должны избегать деятельности, связанной с управлением автотранспортом или работой с механизмами.

### ***Способ применения и дозы.***

Дозирование антигипергликемического лечения для контроля диабета II типа следует подбирать индивидуально на основе текущего режима терапии, эффективности и переносимости. При применении препарата Айглимет не следует превышать максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

#### Способ применения

Для перорального применения.

Рекомендованная начальная доза препарата Айглимет должна определяться на основе текущего режима применения вилдаглиптина и/или метформина.

Прием препарата Айглимет одновременно с пищей или сразу после приема пищи может снизить желудочно-кишечные расстройства, связанные с применением метформина.

Лечение препаратом Айглимет можно начать с приема таблеток 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки (одна таблетка утром и одна таблетка вечером).

*Начальная доза для пациентов, чье состояние не контролируется должным образом при применении монотерапии вилдаглиптином.*

На основании обычных начальных доз метформина гидрохлорида (суточная доза: 500–1000 мг) лечение препаратом Айглимет можно начать с приема таблеток 50 мг/850 мг 2 раза в сутки, постепенно титруя дозы после оценки адекватности ответа на лечение.

*Для пациентов, чье состояние не контролируется должным образом при применении монотерапии метформина гидрохлоридом в максимально переносимых пациентами дозах.*

Начальная доза препарата Айглимет должна состоять из вилдаглиптина 50 мг 2 раза в сутки (общая суточная доза – 100 мг) и метформина в дозе, которую пациент уже принимает.

*Для пациентов, которые переходят с одновременного приема вилдаглиптина и метформина как отдельных препаратов.*

Начальная доза препарата Айглимет должна отвечать дозам вилдаглиптина и метформина, которые применялись до этого.

*Применение в комбинации с инсулином или сульфонилмочевинной.*

Исходя из текущей дозы метформина, Айглимет следует принимать в дозе 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. При применении в комбинации с сульфонилмочевинной следует рассмотреть необходимость применения самой низкой дозы сульфонилмочевины, чтобы уменьшить риск развития гипогликемии.

#### Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Поскольку метформин выводится почками, а пациенты пожилого возраста имеют тенденцию к снижению функции почек, во время приема препарата Айглимет они требуют регулярного контроля функции почек.

*Нарушения функции почек*

Айглимет не следует применять для лечения пациентов, которые имеют клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.

*Нарушения функции печени*

Айглимет не следует применять для лечения пациентов с нарушениями функции печени, включая пациентов, у которых уровни АЛТ или АСТ до начала лечения превышает ВГН больше чем в 2,5 раза.

*Дети.*

Айглимет не рекомендуется применять для лечения детей и подростков (до 18 лет). Безопасность и эффективность применения препарата для детей и подростков не установлены. Данные отсутствуют.

#### **Передозировка.**

О случаях передозировки препаратом не сообщалось.

*Вилдаглиптин*

При применении препарата в дозе 400 мг были зарегистрированы три случая боли в мышцах и отдельные случаи легкой и транзиторной парестезии, лихорадки, отеков и транзиторных повышений уровня липазы. При дозе 600 мг у одного пациента отмечали отек ступней и

кистей, значительное повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), которое сопровождалось увеличением уровня АСТ, С-реактивного белка и миоглобина. У трех других пациентов этой же дозовой группы был отек обеих ступней, который сопровождался в двух случаях парестезией. После прекращения применения исследуемого препарата все симптомы и изменения лабораторных показателей прошли.

#### Лечение

В случае передозировки лекарственное средство следует отменить и пациенту следует обеспечить симптоматическое и поддерживающее лечение. Вилдаглиптин не выводится при диализе, но основной гидролизный метаболит вилдаглиптина может быть выведен с помощью гемодиализа.

#### *Метформин*

Зафиксирована передозировка метформина при приеме больше чем 50 г препарата. Гипогликемия была зарегистрирована в 10 % случаев. Однако причинно-следственной связи не было выявлено. Значительная передозировка метформина (или существующий риск лактоацидоза) может привести к лактоацидозу, который требует неотложной медицинской помощи и лечения в медицинском учреждении.

#### ***Побочные реакции.***

Приведенные данные касаются совместного введения вилдаглиптина и метформина в виде комбинации со свободной или фиксированной дозой.

При применении вилдаглиптина были зарегистрированы редкие случаи ангионевротического отека с такой же частотой, что и в контрольных группах. Более высокий процент случаев был зарегистрирован, когда вилдаглиптин назначали в комбинации с ингибитором АПФ. Большинство случаев были легкими и исчезали при продолжении применения вилдаглиптина. При применении вилдаглиптина были зарегистрированы редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит). В этих случаях у пациентов, как правило, не было симптомов и клинических осложнений, и функциональные печеночные пробы возвращались к нормальному уровню после прекращения лечения. В ходе контролируемых исследований монотерапии и дополнительной терапии длительностью до 24 недель частота повышения уровней АЛТ или АСТ  $\geq 3 \times$  ВГН (определенная как присутствующая по крайней мере при двух последовательных измерениях или во время заключительного визита) составляла 0,2 % для вилдаглиптина 50 мг 1 раз в сутки, 0,3 % для вилдаглиптина 50 мг 2 раза в сутки и 0,2 % для всех препаратов сравнения. Такое повышение уровней трансаминаз было, как правило, бессимптомным, не прогрессирующим по характеру и не было связано с холестазом и желтухой.

В контролируемых клинических исследованиях гипогликемия нечасто наблюдалась у пациентов, которые получали вилдаглиптин в комбинации с метформином, и у пациентов, которые получали плацебо и метформин. Случаев тяжелой гипогликемии в группе вилдаглиптина не наблюдалось.

Желудочно-кишечные нежелательные явления, в том числе диарея и тошнота, наблюдались во время лечения метформином.

В целом, желудочно-кишечные симптомы отмечались у 12,9 % больных, которые получали комбинацию вилдаглиптина и метформина, по сравнению с 18,1 % пациентов, которые получали только метформин. В сравнительных контролируемых исследованиях монотерапии гипогликемия наблюдалась нечасто.

Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, которые получали вилдаглиптин как монотерапию и дополнительную терапию в ходе двойных слепых исследований, перечислены ниже по классам систем органов и абсолютной частоте. При оценке частоты возникновения побочных реакций использованы такие критерии:

очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не подлежит оценке по имеющимся данным).

В каждой объединенной по частоте группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения серьезности.

#### *Инфекции и инвазии*

Очень редко: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

#### *Со стороны нервной системы*

Часто: головокружение, тремор.

Нечасто: головная боль.

#### *Со стороны сосудистой системы*

Нечасто: периферические отеки.

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: тошнота.

Нечасто: диарея, запор.

#### *Со стороны печени*

Редко: повышенные уровни трансаминаз.

#### *Со стороны скелетно-мышечной системы*

Нечасто: артралгия.

#### *Нарушения обмена веществ и питания*

Нечасто: гипогликемия, увеличение массы тела.

#### *Нарушения общего характера*

Нечасто: астения.

Какие-либо нежелательные явления, которые наблюдались при монотерапии вилдаглиптином, не встречались существенно чаще при одновременном применении вилдаглиптина и метформина.

#### Пострегистрационный опыт

Побочные реакции на препарат были зарегистрированы в рамках спонтанных пострегистрационных сообщений и в литературе. Поскольку эти сообщения поступают от неопределенного количества добровольцев, то нет возможности достоверно оценить их частоту, потому они классифицируются как «частота неизвестна».

- гепатит, который прошел после отмены препарата;
- крапивница, панкреатит, буллезные или эксфолиативные поражения кожи, образование пузырей.

#### Известные нежелательные явления, вызванные метформином, представлены ниже

#### *Со стороны крови и лимфатической системы*

Единичные случаи лейкопении, тромбоцитопении и гемолитической анемии.

Очень редко: снижение уровня витамина В<sub>12</sub> в крови.

#### *Нарушения обмена веществ и питания*

Очень часто: потеря аппетита.

Очень редко: лактоацидоз (частота: 3 случая на 100000 человеко-лет).

#### *Со стороны нервной системы*

Часто: дисгевзия (3 %).

Нечасто: утомляемость.

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто или очень часто: желудочно-кишечные расстройства (5–15 %), такие как тошнота, рвота, диарея и боль в животе (эти симптомы обычно возникают в начале лечения и в большинстве случаев проходят спонтанно).

*Со стороны печени и желчевыводящих путей*

Единичные случаи: аномальные результаты функциональных проб печени, например повышение уровня трансаминаз или гепатит (обратимые после отмены метформина).

*Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки*

Очень редко: кожные реакции, такие как эритема, зуд, крапивница.

Комбинация вилдаглиптина с инсулином (с метформином/без метформина)

Частота гипогликемии в контролируемых клинических исследованиях была подобной в обеих группах (14,0 % в группе вилдаглиптина по сравнению с 16,4 % в группе плацебо). Тяжелые гипогликемические явления отмечались у 2 пациентов в группе вилдаглиптина и у 6 пациентов в группе плацебо. Общее влияние на среднюю массу тела было незначительным в обеих группах (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и ±0 кг в группе плацебо).

Следующие нежелательные явления наблюдались при приеме вилдаглиптина во время этих исследований

*Со стороны нервной системы*

Часто: головная боль.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: тошнота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Нечасто: диарея, метеоризм.

*Нарушения общего характера*

Часто: озноб.

*Лабораторные исследования*

Часто: снижение уровня глюкозы в крови. Отмена препарата из-за этих нежелательных явлений в целом происходила редко.

Комбинация с сульфонилмочевинной

Гипогликемия была частой в обеих группах (5,1 % в группе вилдаглиптин + метформин + глимепирид по сравнению с 1,9 % в группе плацебо + метформин + глимепирид). Одно тяжелое гипогликемическое явление было зарегистрировано в группе вилдаглиптина. В конце исследования влияние на среднюю массу тела было незначительным (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -1,0 кг в группе плацебо).

Нежелательные явления у пациентов, которые получали препарат 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с метформином и сульфонилмочевинной (n = 157):

*Нарушения обмена веществ и питания*

Часто: гипогликемия.

*Со стороны нервной системы*

Часто: головокружение, тремор.

*Со стороны кожи*

Часто: гипергидроз.

*Нарушения общего характера*

Часто: астения.

**Срок годности.**

2 года.

**Условия хранения.**

Данное лекарственное средство не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 7 таблеток в блистере, по 4 блистера в пачке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

АО «Фармак» (первичная и вторичная упаковка, маркировка, выпуск серии из продукции in bulk фирмы-производителя Оман Фармасьютикал Продактс Компани ЛЛС, Оман).

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 04.09.2020.