**ЗАТВЕРДЖЕНО**

**Наказ Міністерства охорони**

**здоров’я України**

**12.08.2019 № 1772**

**Реєстраційне посвідчення**

**№ UA/17556/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**

**Наказ Міністерства охорони**

**здоров'я України**

**30.11.2020 № 2759**

**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**АЙГЛІП®**

**(AIGLIP)**

***Склад:***

*діюча речовина:*вілдагліптин;

1 таблетка містить вілдагліптину 50 мг;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. Код АТХ A10B H02.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Вілдагліптин належить до класу речовин, що посилюють роботу бета-клітин острівкового апарату підшлункової залози, є потужним та селективним інгібітором дипептидилпептидази-4 (DPP-4).

Застосування вілдагліптину призводить до швидкого та повного припинення активності DPP-4. Інгібування вілдагліптином DPP-4 спричиняє підвищення ендогенного рівня гормонів інкретину ГПП-1 (глюкагоноподібний пептид 1) та ГІП (глюкозозалежний інсулінотропний пептид) під час голодування та після вживання їжі.

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

Внаслідок підвищення ендогенних рівнів ГПП-1 вілдагліптин також посилює чутливість альфа-клітин до глюкози, що призводить до підвищення глюкозозалежної секреції глюкагону. Значне зростання співвідношення інсулін-глюкагон під час гіперглікемії, спричиненої підвищеними рівнями гормону інкретину, призводить до зниження продукції глюкози під час голодування та після вживанні їжі, що викликає скорочення 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, максимальна концентрація у плазмі крові (Cmax) спостерігається через 1,7 години. Одночасний прийом з їжею незначно затримує час досягнення Cmax у плазмі крові - до 2,5 години, але не впливає на загальну експозицію (AUC). Застосування вілдагліптину з їжею призводить до зниження Cmax (19 %). Незважаючи на це, величина змін не є клінічно значущою, тому Айгліп**®** можна приймати незалежно від прийому їжі. Абсолютна біодоступність становить 85 %.

*Розподіл*

Коефіцієнт зв’язування 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 (Vss) 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, фармакологічно неактивний і являє собою продукт гідролізу складової ціану, що становить 57 % дози та супроводжується глюкуронідним (BQS867) та амідним гідролізом (4 % дози). Дані, отримані у процесі дослідження в умовах *in vitro* у мікросомах нирок людини, вказують на те, що нирки можуть бути одним із основних органів, який сприяє гідролізу вілдагліптину до його основного неактивного метаболіту, LAY151. DPP-4 частково бере участь у гідролізі вілдагліптину, що було підтверджено дослідженням *in vivo* у щурів із дефіцитом DPP-4.

Вілдагліптин не метаболізується ензимами цитохрому Р450 в такому об’ємі, який би можна було визначити. Таким чином, не очікується, що супутній прийом лікарських засобів, таких як інгібітори та/або індуктори CYР450, впливатиме на метаболічний кліренс вілдагліптину. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що вілдагліптин не інгібує і не індукує ензими цитохрому Р450. 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 [14С]-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*

Cmax для вілдагліптину та AUC збільшуються майже пропорційно дозуванню при всьому діапазоні терапевтичного дозування.

*Окремі групи пацієнтів*

*Стать*

Не спостерігалося ніяких відмінностей у фармакокінетиці препарату у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі різного віку та з різним індексом маси тіла (ІМТ). Інгібування DPP-4 препаратом Айгліп**®** не залежить від статі пацієнта.

*Захворювання печінки*

Вплив порушень функції печінки на фармакокінетику вілдагліптину досліджувався у пацієнтів із незначними, помірними та серйозними порушеннями функції печінки на основі оцінки за шкалою класифікації Чайлда-П’ю (від 6 для незначного до 12 для серйозного порушення) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Експозиція вілдагліптину після прийому разової дози пацієнтами з незначними та помірними порушеннями функції печінки була зниженою (на 20 % та 8 % відповідно), тоді як експозиція вілдагліптину у пацієнтів із серйозними порушеннями збільшувалася на 22 %. Максимальна зміна (збільшення або зменшення) експозиції вілдагліптину становила приблизно 30 %, що не вважається клінічно суттєвим. Не було виявлено залежності між тяжкістю порушення функції печінки та змінами експозиції вілдагліптину.

*Захворювання нирок*

Відкрите дослідження з багаторазовим застосуванням препарату було проведено з метою оцінки фармакокінетики найнижчих терапевтичних доз вілдагліптину (50 мг один раз на добу) у пацієнтів з різним ступенем хронічного порушення функції нирок, що визначався за кліренсом креатиніну (легке порушення функції нирок від 50 до < 80 мл/хв, помірне порушення функції нирок від 30 до < 50 мл/хв та тяжке порушення функції нирок < 30 мл/хв), порівняно з контрольною групою учасників дослідження з нормальною функцією нирок.

У пацієнтів із незначними, помірними та серйозними порушеннями функції нирок AUC вілдагліптину збільшувалася порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Показники AUC метаболітів LAY151 та BQS867 збільшувалися в середньому приблизно в 1,5, 3 та 7 разів у пацієнтів з легкими, помірними і тяжкими порушеннями функції нирок відповідно. Обмежені дані щодо пацієнтів з нирковою недостатністю в термінальній стадії (ННТС) показують, що експозиція вілдагліптину є схожою на експозицію препарату у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Концентрації LAY151 були приблизно в 2-3 рази вищими, ніж у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок.

Вілдагліптин виводився з організму за допомогою гемодіалізу в обмеженій кількості (3 % протягом 3-4-годинного гемодіалізу, який починали проводити через 4 години після застосування препарату).

*Пацієнти літнього віку*

У здорових за іншими показниками пацієнтів (у віці від 70 років) загальна експозиція вілдагліптину (100 мг один раз на добу) збільшувалася на 32 %, а Cmax – 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:

- 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 у комбінації з:

- метформіном для пацієнтів із недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування максимально переносимої дози при проведенні монотерапії метформіном;

- сульфонілсечовиною для пацієнтів із недостатнім глікемічним контролем, незважаючи на застосування максимальної переносимої дози сульфонілсечовини, та для пацієнтів, у яких застосування метформіну вважається неприйнятним через наявність протипоказань або непереносимості;

- тіазолідиндіоном для пацієнтів із 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 із подвійною терапією цими лікарськими засобами не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

У 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 вілдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини.

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

Вілдагліптин має низький потенціал для взаємодії з іншими препаратами. Оскільки вілдагліптин не є субстратом ензиму цитохрому Р450 (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 ході цих досліджень після одночасного застосуваннях вказаних препаратів з вілдагліптином клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій виявлено не було.

Комбінація з інгібіторами АПФ

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

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

***Особливості застосування.***

*Загальні*

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

*Порушення функції нирок*

Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Тому застосування препарату Айгліп**®** не рекомендовано цим групам пацієнтів.

*Порушення функції печінки*

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

*Контроль рівнів ферментів печінки*

Рідко повідомляли про порушення функції печінки (включаючи гепатит). У таких випадках у пацієнтів перебіг ускладнення був переважно безсимптомним, без клінічних наслідків, а показники тестів функції печінки (ТФП) після припинення лікування поверталися до нормальних рівнів. Перед початком лікування препаратом Айгліп**®** 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.

Для пацієнтів, у яких спостерігалися підвищені рівні трансаміназ, слід проводити повторний моніторинг функції печінки для підтвердження результатів, а також подальший моніторинг з частим проведенням тестів функції печінки, доки порушені рівні не повернуться до нормальних показників. Якщо підвищення рівня АЛТ або АСТ у 3 або більше разів вище за верхню межу норми, то рекомендується припинити лікування препаратом Айгліп**®**. При виникненні жовтяниці або інших ознак порушення функції печінки слід припинити застосування препарату Айгліп**®**. Після припинення лікування та нормалізації результатів ТФП лікування вілдагліптином не слід розпочинати знову.

*Серцева недостатність*

Клінічне дослідження застосування вілдагліптину пацієнтам із серцевою недостатністю І-ІІІ функціональних класів за класифікацією NYHA показало, що лікування вілдагліптином не пов’язане зі зміною функції лівого шлуночка або з погіршенням наявної застійної серцевої недостатності. Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам із серцевою недостатністю ІІІ функціонального класу за класифікацією NYHA все ще обмежений, а результати не переконливі.

Досвід застосування вілдагліптину під час клінічних досліджень пацієнтам із серцевою недостатністю ІV функціонального класу за класифікацією NYHA відсутній, тому застосовувати препарат цим пацієнтам не рекомендується.

*Розлади з боку шкіри*

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

Крім того, у постмаркетинговий період застосування препарату повідомляли про випадки бульозного та ексфоліативного ураження шкіри.

Таким чином, відповідно до стандартного догляду за пацієнтами з цукровим діабетом рекомендується спостереження для виявлення порушень з боку шкіри, таких як утворення пухирів або виразок.

*Панкреатит*

Застосування вілдагліптину пов’язано з ризиком розвитку гострого панкреатиту. Пацієнти повинні бути проінформовані про характерні симптоми гострого панкреатиту.

Якщо підозрюється розвиток панкреатиту, застосування вілдагліптину не слід продовжувати. У разі підтвердження діагнозу гострий панкреатит застосування вілдагліптину не слід поновлювати.

*Гіпоглікемія*

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

*Інші*

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Дотепер немає відповідних досліджень застосування вілдагліптину вагітним жінкам.

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

*Період годування груддю*

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

*Фертильність*

Досліджень щодо впливу препарату Айгліп**®** 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, у комбінації з тіазолідиндіоном, у комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною або в комбінації з інсуліном (з метформіном або без) рекомендована добова доза вілдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері.

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

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

Перевищувати дозу препарату 100 мг не рекомендовано.

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

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

*Дозування для пацієнтів із порушеннями функції печінки або нирок*

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

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

*Дозування для пацієнтів літнього віку*

Для пацієнтів віком від 65 років немає потреби змінювати дозування.

*Дозування для дітей*

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

*Спосіб застосування*

Для перорального застосування.

Айгліп**®** можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

*Діти.*

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

***Передозування.***

Інформація щодо передозування вілдагліптином обмежена.

*Симптоми*

Інформація про можливі симптоми передозування була отримана у процесі дослідження переносимості підвищення дози 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.***

Дані з безпеки застосування вілдагліптину були отримані у ході проведення контрольованих досліджень за участю 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), як монотерапію та у поєднанні з іншим лікарським засобом. 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.

Повідомляли про окремі випадки розвитку печінкової дисфункції (у тому числі гепатиту). Ці випадки були зазвичай безсимптомними, без клінічних наслідків, а результати ТФП після припинення лікування поверталися до нормальних. За даними контрольованих досліджень монотерапії та додаткової терапії, частота підвищення рівнів АЛТ або АСТ у ≥ 3 рази від верхньої межі норми для вілдагліптину в дозі 50 мг один раз на добу, для вілдагліптину в дозі 50 мг два рази на добу та для всіх препаратів порівняння становила 0,2 %, 0,3 % та 0,2 % відповідно. Підвищення рівнів трансаміназ були переважно безсимптомними, не прогресували та не були пов’язані з холестазом або жовтяницею.

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 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 вілдагліптин як монотерапію та у складі комбінованої терапії, вказані нижче, для кожного показання за класом системи органів та абсолютною частотою. Частота визначається таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (> 10000, ≤ 1/1000), дуже рідко (≤ 1/10000), частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних). У кожній об’єднаній за частотою групі небажані реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

*Монотерапія вілдагліптином.* Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу як монотерапію, у ході проведення подвійних сліпих досліджень.

*Інфекції та інвазії:* дуже 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 – закреп.

*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, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо або препарати порівняння.

У порівняльних контрольованих дослідженнях монотерапії випадки гіпоглікемії, що були нечастими, спостерігалися у 0,4 % пацієнтів, які отримували лікування вілдагліптином у дозі 100 мг на добу, порівняно з 0,2 % пацієнтів у групі лікування активним препаратом порівняння або плацебо, без серйозних або тяжких явищ.

У клінічних дослідженнях, коли вілдагліптин у дозі 100 мг на добу призначався як монотерапія, маса тіла пацієнтів не змінювалася порівняно з вихідним рівнем.

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 ході проведення досліджень.

*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 ході проведення контрольованих клінічних досліджень комбінації вілдагліптину в дозі 100 мг на добу з метформіном не повідомляли про відміну лікування через появу небажаних реакцій ні в групі лікування вілдагліптином у дозі 100 мг на добу + метформіном, ні в групі прийому плацебо + метформіну.

У ході проведення клінічних досліджень випадки гіпоглікемії були частими у пацієнтів, які отримували вілдагліптин у дозі 100 мг на добу в комбінації з метформіном (1 %) та нечастою у пацієнтів, які отримували плацебо + метформін (0,4 %). У групах прийому вілдагліптину не було зареєстрованого жодного випадку тяжкої гіпоглікемії.

У ході клінічних досліджень при додаванні до метформіну вілдагліптину в дозі 100 мг на добу маса тіла пацієнтів не змінювалася порівняно з вихідним рівнем.

У ході 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.

*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 – закреп.

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 % при поєднанні 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 ході клінічних досліджень при додаванні до глімепіриду вілдагліптину в дозі 50 мг на добу маса тіла пацієнтів не змінювалася порівняно з вихідним рівнем.

*Комбінація препарату з тіазолідиндіоном.* Побічні реакції, зареєстровані у пацієнтів, які отримували вілдагліптин в дозі 100 мг на добу в комбінації з тіазолідиндіоном, у ході проведення подвійних сліпих досліджень.

*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 ході 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 були нечастими у пацієнтів, які отримували вілдагліптин + піоглітазон (0,6 %), але частими 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 фоновий 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 у дозі 50 мг два рази на добу в комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною.

*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 повідомляли у групі лікування вілдагліптином + метформіном + глімепіридом порівняно з 0,6 % у групі лікування плацебо + метформіном + глімепіридом.

Частота розвитку гіпоглікемії була поширеною в обох групах лікування (5,1 % для групи застосування вілдагліптину + метформіну + глімепіриду порівняно з 1,9 % для групи застосування плацебо + метформіну + глімепіриду). Про одне тяжке явище гіпоглікемії повідомляли в групі застосування вілдагліптину.

Наприкінці дослідження вплив на середні показники маси тіла був нейтральний.

*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 ході проведення подвійних сліпих досліджень.

*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 ході проведення контрольованих клінічних досліджень із застосуванням вілдагліптину 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 вілдагліптином, тоді як у групі застосування плацебо випадків дострокового припинення лікування через появу небажаних реакцій не спостерігалося.

Частота випадків гіпоглікемії була однаковою в обох групах лікування. Поява тяжкого явища гіпоглікемії спостерігалася у 2 пацієнтів із групи лікування вілдагліптином та у 6 пацієнтів із групи застосування плацебо.

Наприкінці дослідження вплив на середні показники маси тіла був нейтральний.

*Постмаркетинговий досвід застосування вілдагліптину.*

*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.***

3 роки.

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

**Умови зберігання.**

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак» (виробництво з продукції in bulk фірми-виробника АЕТ Лабораторіз Прайвет Лтд., Індія).

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

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

**Дата останнього перегляду.** 30.11.2020.

**УТВЕРЖДЕНО**

**Приказ Министерства**

**здравоохранения Украины**

**12.08.2019 № 1772**

**Регистрационное удостоверение**

**№** **UA/17556/01/01**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**

**Приказ Министерства здравоохранения Украины 30.11.2020 № 2759**

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**АЙГЛИП**

**(AIGLIP)**

**Состав:**

*действующее вещество:* вилдаглиптин;

1 таблетка содержит вилдаглиптина 50 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглые, с плоской поверхностью, со скошенными краями, от белого до светло желтоватого цвета.

**Фармакотерапевтичеcкая группа.** Гипогликемические синтетические и другие средства. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Код АТХ A10B H02.

***Фармакологические свойства.***

*Фармакодинамика.*

Вилдаглиптин относится к классу веществ, усиливающих 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 вызывает повышение эндогенного уровня гормонов инкретина ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулинотропный пептид) во время голодания и после приема пищи.

Вследствие 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 HOMA-β (гомеостатическую модель оценки функции β-клеток), отношение проинсулина к инсулину и показатели чувствительности бета-клеток при многократном проведении теста толерантности к пище. У пациентов, не болеющих сахарным диабетом (с нормальным уровнем глюкозы в крови), вилдаглиптин не вызывает стимуляцию секреции инсулина или снижение 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 при гипергликемии, вызванной повышенными уровнями гормона инкретина, приводит к снижению продукции глюкозы во время голодания и после приема пищи, что вызывает сокращение гликемии.

Известное влияние повышенного уровня ГПП-1, которое заключается в удлинении эвакуации содержимого желудка, не наблюдается при лечении вилдаглиптином.

*Фармакокинетика.*

*Абсорбция*

После перорального приема натощак вилдаглиптин быстро абсорбируется, максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) наблюдается через 1,7 часа. Одновременный прием с пищей незначительно задерживает время достижения Cmax в плазме крови - до 2,5 часа, но не влияет на общую экспозицию (AUC). Применение вилдаглиптина с пищей приводит к снижению Cmax(19 %). Несмотря на это, величина изменений не является клинически значимой, поэтому Айглип можно принимать независимо от приема пищи. 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 (Vss) 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, является фармакологически неактивным и представляет собой продукт гидролиза составляющей циана, составляющий 57 % дозы и сопровождающийся глюкуронидным (BQS867) и амидным гидролизом (4 % дозы). Данные, полученные в ходе 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 участвует в гидролизе вилдаглиптина, что было подтверждено исследованием *in vivo* у крыс с дефицитом DPP-4.

Вилдаглиптин не метаболизируется энзимами цитохрома Р450 в таком объеме, который бы можно было определить. Таким образом, не ожидается, что сопутствующий прием лекарственных средств, таких как ингибиторы и/или индукторы CYР450, будет влиять на метаболический клиренс вилдаглиптина. Исследования *in vitro* показали, что вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует энзимы цитохрома Р450. Таким образом, вилдаглиптин, скорее всего, не влияет на метаболический клиренс одновременно применяемых лекарственных средств, которые метаболизируются CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

*Выведение*

После перорального приема [14С] -вилдаглиптина примерно 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 примерно 2 часа. Период полувыведения после перорального приема составляет примерно 3 часа.

*Линейность/нелинейность*

Cmax для вилдаглиптина и AUC увеличиваются почти пропорционально дозировке при всем диапазоне терапевтического дозирования.

*Отдельные группы пациентов*

*Пол*

Не наблюдалось никаких различий фармакокинетики препарата у здоровых добровольцев мужского и женского пола разного возраста и с разным индексом массы тела (ИМТ). Ингибирование DPP-4 препаратом Айглип не зависит от пола пациента.

*Заболевания печени*

Влияние нарушений функции печени на фармакокинетику вилдаглиптина исследовалось у пациентов с незначительными, умеренными и серьезными нарушениями функции печени на основе оценки по шкале классификации Чайлд-Пью (от 6 для незначительного до 12 для серьезного нарушения) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Экспозиция вилдаглиптина после приема разовой дозы у пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции печени была пониженной (на 20 % и 8 % соответственно), тогда как экспозиция вилдаглиптина у пациентов с серьезными нарушениями увеличивалась на 22 %. Максимальное изменение (увеличение или уменьшение) экспозиции вилдаглиптина составляло примерно 30 %, что не считается клинически существенным. Не было выявлено зависимости между тяжестью нарушения функции печени и изменениями экспозиции вилдаглиптина.

*Заболевания почек*

Открытое исследование с многократным применением препарата было проведено с целью оценки фармакокинетики наиболее низких терапевтических доз вилдаглиптина (50 мг один раз в сутки) у пациентов с различной степенью хронического нарушения функции почек, которая 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), по сравнению с контрольной группой участников исследования с нормальной функцией почек.

У пациентов с незначительными, умеренными и серьезными нарушениями функции почек AUC вилдаглиптина увеличивалась по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Показатели AUC метаболитов LAY151 и BQS867 увеличивались в среднем в 1,5, 3 и 7 раз у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек соответственно. Ограниченные данные относительно пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии (ПНТС) показывают, что экспозиция вилдаглиптина похожа на экспозицию препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Концентрации LAY151 были примерно в 2-3 раза выше, чем у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

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

*Пациенты пожилого возраста*

У здоровых по другим показателям пациентов (от 70 лет) общая экспозиция вилдаглиптина (100 мг один раз в сутки) увеличивалась на 32 %, а Cmax - на 18 % по сравнению с младшими здоровыми добровольцами (от 18 до 40 лет).

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

*Раса*

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

**Клинические характеристики.**

***Показания.***

Лечение взрослых пациентов с сахарным диабетом типа II.

В качестве монотерапии:

- пациентов, у которых применение только диеты и физических упражнений не обеспечивает достаточный контроль, 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 у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на применение максимально переносимой дозы при проведении монотерапии метформином;

- сульфонилмочевиной для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на применение максимальной переносимой дозы сульфонилмочевины, и для пациентов, у 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:

- сульфонилмочевиной 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 любому 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 Р450 (CYP) и не является ингибитором или катализатором энзимов CYP 450, то его взаимодействие с другими препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или катализаторами этих энзимов, маловероятна.

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 с участием 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 с участием здоровых добровольцев были проведены с амлодипином, рамиприлом, валсартаном и симвастатином. В ходе этих исследований после одновременного применения указанных препаратов с вилдаглиптином клинически значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

Комбинация с ингибиторами АПФ

При одновременном применении с ингибиторами АПФ более высокий риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Побочные реакции).

Как и относительно других пероральных противодиабетических лекарственных средств, определенные активные вещества, включая тиазиды, кортикостероиды, препараты гормонов щитовидной железы и симпатомиметики, могут уменьшать гипогликемический эффект вилдаглиптина.

***Особенности применения*.**

*Общие*

Айглип не является заменителем инсулина для инсулинзависимых 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 ПНТС на гемодиализе ограничен. Поэтому применение препарата Айглип не рекомендовано этим группам пациентов.

*Нарушение функции печени*

Айглип 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 уровней ферментов печени*

Редко сообщали о нарушениях функции печени (включая гепатит). В таких случаях у пациентов течение осложнения было преимущественно бессимптомным, без клинических последствий, а показатели тестов функции печени (ТФП) после прекращения лечения возвращались к нормальным уровням. Перед началом лечения препаратом Айглип следует проводить ТФП с целью определения у пациента исходных показателей. Следует проводить мониторинг результатов ТФП во время лечения препаратом в течение первого года лечения с интервалом один раз в три-четыре месяца, а также периодически позже.

Для пациентов, у которых наблюдались повышенные уровни трансаминаз, следует проводить повторный мониторинг функции печени для подтверждения результатов, а также последующий мониторинг с частым проведением тестов функции печени, пока повышенные уровни не вернутся к нормальным показателям. Если повышение уровня АЛТ или АСТ в 3 или более раз выше верхней границы нормы, то рекомендуется прекратить лечение препаратом Айглип. При возникновении желтухи или других признаков нарушения функции печени следует прекратить применение препарата Айглип. После прекращения лечения и нормализации результатов ТФП лечение вилдаглиптином не следует начинать снова.

*Сердечная недостаточность*

Клиническое исследование применения вилдаглиптина пациентам с сердечной недостаточностью I-III функциональных классов по классификации NYHA показало, что лечение вилдаглиптином не связано с изменением функции левого желудочка или с ухудшением имеющейся застойной сердечной недостаточности. Клинический опыт применения препарата пациентам с сердечной недостаточностью III функционального класса по классификации NYHA все еще ограничен, а результаты не убедительны.

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

*Расстройства со стороны кожи*

В доклинических токсикологических исследованиях сообщали о случаях поражения кожи, включая образование пузырей и язв на конечностях у обезьян. Хотя в ходе клинических исследований не было отмечено увеличения частоты поражения кожи, опыт по осложнениям 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 вилдаглиптина связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита.

Если подозревается развитие панкреатита, применение вилдаглиптина не следует продолжать. В случае подтверждения диагноза острый панкреатит применение вилдаглиптина не следует возобновлять.

*Гипогликемия*

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

*Другие*

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

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность*

До сих пор нет соответствующих исследований применения вилдаглиптина беременным женщинам.

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

*Период кормления грудью*

Неизвестно, проникает ли вилдаглиптин в грудное молоко. Исследования на животных выявили выделение вилдаглиптина в молоко животных. Айглип не следует назначать женщинам, кормящим грудью.

*Фертильность*

Исследований о влиянии препарата Айглип на фертильность человека не проводилось.

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

Исследования о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами не проводились. Пациенты, испытывающие головокружение, не должны управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

***Способ применения и дозы.***

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

При применении в составе двойной комбинации с сульфонилмочевиной рекомендуемая доза вилдаглиптина составляет 50 мг один раз в сутки, утром. В этой популяции пациентов вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки был не более эффективным, чем вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки.

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

Превышать дозу препарата 100 мг не рекомендуется.

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

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

*Дозирование для пациентов с нарушениями функции печени или почек*

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

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин) нет необходимости в коррекции дозы препарата Айглип. Пациентам с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек или с ПНТС рекомендуемая доза составляет 50 мг один раз в сутки.

*Дозирование для пациентов пожилого возраста*

Для пациентов от 65 лет нет необходимости изменять дозировку.

*Дозировка для детей*

Детям и подросткам до 18 лет применение препарата Айглип не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности.

*Cпособ применения*

Для перорального применения.

Айглип можно применять независимо от приема пищи.

*Дети.*

Детям и подросткам до 18 лет применение препарата Айглип не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности.

***Передозировка.***

Информация о передозировке вилдаглиптином ограничена.

*Симптомы*

Информация о возможных симптомах передозировки была получена в ходе исследования переносимости повышения дозы с участием здоровых добровольцев, получавших вилдаглиптин в течение 10 дней. При дозировке 400 мг наблюдались три случая возникновения мышечной боли, а также несколько случаев легкой и кратковременной парестезии, лихорадки, развития отеков и временного повышения уровней липазы. При дозировке 600 мг у одного из добровольцев возник отек ног и рук, значительное повышение уровня фосфокиназы креатинина (ФКК), что сопровождалось повышением уровня АСТ, С-реактивного белка и миоглобина. Трое добровольцев этой группы имели отек обеих ног, что в двух случаях сопровождалось парестезией. Все симптомы и нарушения лабораторных показателей исчезали после отмены исследуемого препарата.

*Лечение*

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

***Побочные реакции.***

Данные по безопасности применения вилдаглиптина были получены в ходе проведения контролируемых исследований с участием пациентов, принимавших 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), в качестве монотерапии и в сочетании с другим лекарственным средством. Большинство побочных реакций, которые возникали при приеме вилдаглиптина, были легкими по характеру и временными и не требовали прекращения лечения. Не было обнаружено связи между развитием побочных реакций и возрастом или расой пациента, продолжительностью приема препарата или суточной дозой.

Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной дисфункции (в том числе гепатита). Эти случаи были обычно бессимптомными, без клинических последствий, а результаты ТФП после прекращения лечения возвращались к нормальным. По данным контролируемых исследований монотерапии и дополнительной терапии, частота повышения уровня АЛТ или АСТ в ≥ 3 раза от верхней границы нормы для вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки, для вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки и для всех препаратов сравнения составляла 0,2 %, 0,3 % и 0,2 % соответственно. Повышения уровней трансаминаз были в основном бессимптомными, не прогрессировали и не были связаны с холестазом или желтухой.

Единичные случаи ангионевротического отека, о которых сообщено 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 АПФ. Большинство явлений были легкими по тяжести и проходили на фоне применения вилдаглиптина.

Побочные реакции, которые наблюдались в течение двойных слепых исследований у пациентов, принимавших вилдаглиптин в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии, указанные ниже, для каждого показания по классу системы органов и абсолютной частотой. Частота определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (> 10000, ≤ 1/1000), очень редко (≤ 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). В каждой объединенной по частоте группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

*Монотерапия вилдаглиптином.* Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в качестве монотерапии, в ходе проведения двойных слепых исследований.

*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 из-за появления нежелательных реакций не была больше у пациентов, получавших лечение вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки, чем у пациентов, получавших плацебо или препараты сравнения.

В сравнительных контролируемых исследованиях монотерапии случаи гипогликемии, которые были нечастыми, наблюдались у 0,4 % пациентов, получавших лечение вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки, по сравнению с 0,2 % 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 в качестве монотерапии, масса тела пациентов не менялась по сравнению с исходным уровнем.

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

*Комбинация препарата с метформином.* Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином, в ходе проведения исследований.

*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 ходе проведения контролируемых клинических исследований комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки с метформином не сообщалось об отмене 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 ходе проведения клинических исследований случаи гипогликемии были частые у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином (1 %) и нечастые у пациентов, получавших плацебо + метформин (0,4 %). В группах приема вилдаглиптина не было зарегистрированного ни одного случая тяжелой гипогликемии.

В ходе клинических исследований при добавлении к метформину вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки масса тела пациентов не менялась по сравнению с исходным уровнем.

В ходе 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 сульфонилмочевиной*. Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг в комбинации с сульфонилмочевиной, в ходе проведения двойных слепых исследований.

*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 сочетании 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 + глимепирида. В группах лечения вилдаглиптином тяжелых случаев гипогликемии зарегистрировано не было.

В ходе клинических исследований при добавлении к глимепириду вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки масса тела пациентов не менялась по сравнению с исходным уровнем.

*Комбинация препарата с тиазолидиндионом*. Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки в комбинации с тиазолидиндионом, в ходе проведения двойных слепых исследований.

*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 ходе 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 были нечастыми у пациентов, получавших вилдаглиптин + пиоглитазон (0,6 %), но частыми у пациентов, получавших 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 до максимальной пиоглитазона, который применяли в качестве фонового препарат (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 сульфонилмочевиной.* Побочные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с метформином и сульфонилмочевиной.

*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.

Частота развития гипогликемии была распространена в обеих группах лечения (5,1 % для группы применения вилдаглиптина + метформина + глимепирида по сравнению с 1,9 % для группы 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.

*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 ходе проведения двойных слепых исследований.

*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 ходе 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. Появление тяжелого явления гипогликемии наблюдалось 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.

*Постмаркетинговый опыт применения вилдаглиптина.*

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

*Со стороны гепатобилиарной системы:* частота неизвестна - гепатит (оборотный после прекращения приема лекарственного средства), отклонение функциональных проб печени от нормы (обратимые после прекращения приема препарата).

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* частота неизвестна - крапивница, буллезное и эксфолиативное поражение кожи, включая буллезный пемфигоид.

***Срок годности.***

3 года.

Не использовать препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Для лекарственного средства не требуются специальные условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 10 таблеток в блистерах. По 3 или 6 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

АО «Фармак» (производство из продукции in bulk фирмы-производителя АЕТ Лабораториз Прайвет Лтд., Индия).

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

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

**Дата последнего пересмотра.** 30.11.2020.