



ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА АЙГЛИП

Препаратнинг савдо номи: Айглип

Таъсир этувчи модда (ХПН): Вилдаглиптин

Дори шакли: таблеткалар

Таркиби:

1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: 50 мг вилдаглиптин;

ёрдамчи моддалар: микрокристалл целлюлоза, сувсиз лактоза, қуйи алмашинган гидроксипропилцеллюлоза, магний стеарати.

Таърифи: думалоқ шаклли, ясси юзали, қирралари кесилган, оқ рангдан оч сарғиш ранггача бўлган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Синтетик гипогликемик ва бошқа воситалар. Дипептидилпептидаза-4 ингибиторлари.

АТХ коди: A10BH02

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Вилдаглиптин меъда ости безининг оролчали аппаратининг бета-хужайрали ишини кучайтирувчи моддалар синфига киради, дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) нинг кучли ва селектив ингибитори бўлиб ҳисобланади.

Вилдаглиптинни қабул қилиш DPP-4 фаоллигини тезда ва тўлиқ тўхташига олиб келади. Вилдаглиптин билан DPP-4 сусайиши натижасида оч қоринга ва овқатлангандан кейин эндоген инкретин гормонлари ГЎП-1 (глюкагонга ўхшаш пептид-1) ва ГИП нинг (глюкозага боғлиқ инсулинотроп полипептид) даражаси ошиб боришини чақиради.

Инкретиннинг ушбу гормонларини эндоген даражасини ошиши натижасида вилдаглиптин глюкозага бета-хужайраларнинг сезгирлигини яхшилади, бу глюкозага боғлиқ инсулин секрециясини кучайишига олиб келади. Препарат билан суткада 50-100 мг дозада қандли диабетнинг II типи бўлган пациентларни даволаш бета-хужайралар, шу жумладан НОМА-β (β-хужайралар функциясини баҳолашнинг гомеостатик модели) маркерларининг таъсири, проинсулинни инсулинга нисбати ва овқатга толерантлик тестини кўп марта ўтказишда сезгирлик кўрсаткичларини сезиларли равишда яхшилади. Қандли диабет билан касалланмаган (қонда глюкоза даражаси нормал бўлган) пациентларда вилдаглиптин инсулин ажралишини кучайтирмайди ва глюкоза даражасини пасайтирмайди.

Шунингдек, эндоген ГЎП-1 даражасини ошиши натижасида вилдаглиптин глюкагоннинг глюкозага мос ажралишини яхшилаган ҳолатда альфа-хужайраларнинг глюкозага сезувчанлигини ошишига олиб келади. Инкретин гормонининг даражаларини ошиши чақирган гипергликемияда инсулин-глюкагон нисбатини аҳамиятли ошиши оч қолиш вақтида ва овқатни қабул қилгандан сўнг глюкоза маҳсулотларининг камайишига олиб келади, бу гликемияни қисқаришини чақиради.

Меъданинг ичидагисини эвакуация қилинишини узайиши билан кечадиган ГЎП-1 нинг юқори даражасининг сезиларли таъсири вилдаглиптин билан даволаш вақтида кузатилмаган.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Оч қоринга перорал қабул қилгандан кейин вилдаглиптин тез сўрилади, қон плазмасида максимал концентрацияси (C_{max}) 1,7 соатдан сўнг кузатилади. Овқат билан бир вақтда қабул қилинганида қон плазмасида C_{max} эришиш вақти – 2,5 соатгача аҳамиятсиз кечикади, бироқ умумий экспозицияга (AUC) таъсир кўрсатмайди. Вилдаглиптиннинг овқат билан қабул қилиниши C_{max} ни (19%) камайишига олиб келади. Шунга қарамай, ўзгаришлар даражаси клиник аҳамиятли ҳисобланмайди, шунинг учун Айглип препаратини овқатни қабул қилишга боғлиқ бўлмаган ҳолатда қўллаш мумкин.

Мутлоқ биокираолишлиги 85% ни ташкил қилади.

Тақсимланиши

Вилдаглиптинни қоннинг плазма протеинлари билан боғланиши коэффиценти паст (9,3%); вилдаглиптин қон плазмаси ва эритроцитлар ўртасида бир текис тақсимланади. Вилдаглиптинни ўртача тақсимланиш ҳажми (V_{ss}) вена ичига юборилганидан кейин мувозанат ҳолатида 71 литр ни ташкил этади, бу қон-томир ташқарисида тақсимланиш ҳақида далолат беради.

Метаболизми

Метаболизми одамда вилдаглиптин чиқарилишининг асосий йўли бўлиб ҳисобланади, у қабул қилинган дозанинг 69% ни ташкил қилади. Асосий метаболит, LAY151 фармакологик жиҳатдан нофаол ва циан гидролизи маҳсулоти бўлиб ҳисобланади, дозанинг 57% ни ташкил қилади ва глюкуронид (BQS867) ва амидли гидролизи (дозанинг 4 %) билан бирга кечади. Одам микросомаларининг *in vitro* шароитда ўтказилган тадқиқотлар жараёнида олинган маълумотлар буйрак вилдаглиптинни асосий фаол бўлмаган метаболити LAY151 гача гидролизлаш қобилиятига эга эканлигини кўрсатди. DPP-4 қисман вилдаглиптинни гидролизида иштирок этади, бу DPP-4 танқислиги бўлган каламушларда *in vivo* шароитларда ўтказилган тадқиқотларда тасдиқланган.

Вилдаглиптин аниқлашнинг имкони бўлмаган ҳажмда P450 цитохроми энзимлари иштирокида метаболизмга учрамайди. Шу сабабли, CYP450 ингибиторлари ва/ёки индукторлари каби дори воситаларининг мувофиқ қабул қилиш кутилмайди, бунда вилдаглиптиннинг метаболик клиренсига таъсир кўрсатиши мумкин. *In vitro* шароитларда ўтказилган тадқиқотлар вилдаглиптин цитохрома P450 энзимларини ингибиция ва индукция қилмаслигини кўрсатди. Шу тарзда вилдаглиптин энг асосийси CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ёки CYP 3A4/5 орқали метаболизмга учрайдиганлар билан бир вақтда қўлланиладиган дори воситаларининг метаболик клиренсига таъсир кўрсатмайди.

Чиқарилиши

[^{14}C] вилдаглиптинни перорал қабул қилинганидан кейин- дозанинг тахминан 85% сийдик билан, 15% - ахлат билан чиқарилади. Перорал қабул қилинган дозанинг ўзгармаган вилдаглиптиннинг буйрак орқали чиқарилиши 23% ни ташкил қилади. Соғлом кўнгиллиларга вена ичига юборилганидан кейин вилдаглиптиннинг умумий плазма ва буйрак клиренси мувофиқ равишда соатига 41 л ва соатига 13 л ни ташкил этади. Вена ичига юборилганидан кейин препаратнинг ўртача ярим чиқарилиши даври тахминан 2 соатни ташкил этади. Перорал қабул қилинганидан кейин ярим чиқарилиш даври тахминан 3 соатни ташкил этади.

Пропорционаллиги/нопропорционаллиги

Вилдаглиптин учун C_{max} ва AUC терапевтик дозалашнинг барча диапазонида деярли пропорционал равишда ошади.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари

Жинс

Препаратнинг фармакокинетик кўрсаткичларида турли ёшдаги ва тана вазни индекси (ТВИ) турлича бўлган эркак ва аёл жинсли соғлом кўнгиллиларда препаратнинг

фармакокинетикасида ҳеч қандай фарқлар кузатилмаган. Айглип препарати билан DPP-4 ни ингибиция қилиниши пациентнинг жинсига боғлиқ эмас.

Жигар касалликлари

Жигар функциясининг бузилишларини вилдаглиптиннинг фармакокинетикасига таъсири, жигар функцияси нормал бўлган пациентлар билан солиштирганда, Чайлд-Пью таснифи шкаласи (аҳамиятсиз 6 дан жиддий бузилишлар учун 12 гача) бўйича баҳолаш асосида жигар функциясининг аҳамиятсиз, ўртача ва жиддий бузилишлари бўлган пациентларда текширилган. Жигар функциясининг аҳамиятсиз ва ўртача бузилишлари бўлган пациентларда бир марталик доза қабул қилинганидан кейин вилдаглиптиннинг экспозицияси паст бўлган (мувофиқ 20% ва 8% га), жиддий бузилишлари бўлган пациентларда эса вилдаглиптиннинг экспозицияси 22% га ошган. Вилдаглиптиннинг экспозициясини максимал ўзгариши (ошиши ёки камайиши) тахминан 30% ни ташкил қилган, бу клиник аҳамиятли деб ҳисобланади. Жигар функциясининг бузилишини оғирлиги ва вилдаглиптиннинг экспозициясини ўзгаришлари орасида боғлиқлик аниқланмаган.

Буйракнинг касалликлари

Препаратни кўп марта қўллаш билан очик тадқиқот вилдаглиптиннинг энг паст терапевтик дозаларининг (суткада бир марта 50 мг) фармакокинетикасини баҳолаш мақсадида, буйрак функциясининг турли даражали сурункали бузилишлари бўлган пациентларда ўтказилган, креатинин клиренси бўйича аниқланган (буйрак функциясининг енгил бузилиши 50 да <80 мл/минутгача, буйрак функциясининг ўртача бузилиши 30 дан <50 мл/минутгача, буйрак функциясининг оғир бузилиши <30 мл/минутгача), буйрак функцияси нормал бўлган назорат гуруҳи иштирокчилари билан солиштирганда.

Буйрак функциясининг аҳамиятсиз, ўртача ва жиддий бузилишлари бўлган пациентларда вилдаглиптиннинг AUC буйракнинг функцияси нормал бўлган пациентлар билан солиштирганда юқори бўлган. LAY151 ва BQS867 метаболитларининг AUC буйрак функциясининг енгил, ўртача ва оғир бузилишлари бўлган пациентлардагидан мувофиқ равишда ўртача 1,5, 3 ва 7 марта ошган. Чекланган маълумотлар терминал босқичдаги буйрак етишмовчилиги (ТББЕ) бўлган пациентларга нисбатан, вилдаглиптиннинг экспозицияси буйрак функциясини оғир бузилишлари бўлган пациентлардаги препаратнинг экспозициясига ўхшашлигини кўрсатади. LAY151 концентрацияси, буйрак функциясининг оғир бузилишлари бўлган пациентлардагига қараганда тахминан 2-3 марта юқори бўлган.

Вилдаглиптин гемодиализ ёрдамида организмдан чекланган миқдорда (препарат қўлланигандан кейин 4 соат ўтгач бошланган 3-4-соатлик гемодиализ давомида 3%).

Кекса ёшдаги пациентлар

Бошқа кўрсаткичлар бўйича соғлом бўлган пациентларда (70 ёшдан бошлаб) вилдаглиптиннинг умумий экспозицияси (суткада бир марта 100 мг), ёш соғлом кўнгиллилар (18 дан 40 ёшгача) билан солиштирганда 32% га, C_{max} эса 18% га ошган.

Бу ўзгаришлар, бироқ, клиник аҳамиятли ҳисобланмайди. Вилдаглиптин томонидан DPP-4 нинг ингибиция қилиниши текширилган ёш гуруҳларида пациентларнинг ёшига боғлиқ бўлмаган.

Ирқ

Чекланган маълумотлар, ирққа тааллуқлик вилдаглиптиннинг фармакокинетикасига аҳамиятли таъсир қилмаслигидан далолат беради.

Қўлланилиши

Қандли диабетнинг II типи бўлган катта пациентларни даволаш.

Монотерапия сифатида:

- парҳез ва жисмоний машқлар билан биргаликда монотерапия сифатида, шунингдек метформин билан даволаш мумкин бўлмаган ёки уни ўзлаштираолмайдиган пациентларда.

Иккиланган перорал даволаш билан мажмуа таркибида:

- метформин билан монотерапияда максимал ўзлаштираоладиган дозага қарамай, етарли гликемик назорат бўлмаган пациентларда метформин билан;
- қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар ёки ўзлаштираолмаслик мавжуд бўлганда метформинни қабул қилиш мумкин бўлмаган пациентлар учун сульфонилмочевина билан максимал ўзлаштираоладиган дозага қарамай, етарли гликемик назорат бўлмаган пациентлар учун сульфонилмочевина билан;
- тиазолидиндионни қабул қилиш мумкин бўлган пациентлар учун гликемик назорат етарли бўлмаган пациентлар учун тиазолидиндион билан.

Уч марта перорал даволаниш таркибида мажмуада:

- парҳез ва жисмоний машқлар биргаликда ушбу дори воситалари билан даволаш билан биргаликда адекват гликемик назоратни таъминламағнада сульфонилмочевина ва метформин билан.

Парҳез, жисмоний машқлар ва инсулиннинг барқарор дозаси гликемияни мос равишда назорат қилиш эришилишига олиб келмаганда инсулин билан (метформин билан ёки усиз) мажмуада қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Монотерапия сифатида, метформин билан мажмуада, тиазолидиндион билан бирга, метформин ва сульфонилмочевина билан мажмуада ёки инсулин билан мажмуада (метформин билан ёки усиз) қўлланганда, вилдаглиптиннинг тавсия этиладиган суткалик дозаси 100 мг ни ташкил қилади, у икки қабулга бўлинади: эрталаб 50 мг ва кечкурун 50 мг.

Сульфонилмочевина билан иккиланган мажмуа таркибида қўлланганда вилдаглиптиннинг тавсия этиладиган дозаси суткада бир марта, эрталаб 50 мг ни ташкил қилади. Пациентларнинг бу популяциясида вилдаглиптин суткада 100 мг дозада, вилдаглиптиннинг суткада бир марта 50 мг дозасига қараганда самаралироқ бўлмаган.

Сульфонилмочевина билан мажмуада қўлланганда гипогликемия ривожланиши хавфини пасайтириш мақсадида сульфонилмочевинининг пастроқ дозаларини қўллаш мумкин.

Препаратнинг 100 мг дозасидан ошириш тавсия этилмайди.

Айглип препаратининг дозасини қабул қилишни ўтказиб юборилган ҳолатда, уни пациент эсига тушгач дарҳол қабул қилиш керак. Препаратнинг иккиланган дозасини шу куни қабул қилиш мумкин эмас.

Вилдаглиптиннинг учланган перорал даволаш таркибида метформин ва тиазолидиндион билан мажмуада қўллашнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги аниқланмаган.

Жигар ёки буйрак функциясининг бузилишлари бўлган пациентлар учун дозалаш

Айглип препаратини жигар функциясининг бузилишлари бўлган пациентларда, шу жумладан даволашгача уларда АЛТ ва АСТ даражаси норманинг юқори чегарасидан 3 марта юқори бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди.

Буйрак функциясининг енгил бузилиши (креатинин клиренси ≥ 50 мл/минут) бўлган пациентлар учун Айглип препаратининг дозасига тузатиш киритиш зарурати йўқ. Буйрак функциясининг ўртача ёки оғир бузилишлари ёки ТББЕ бўлган пациентларга тавсия этиладиган доза суткада 50 мг ни ташкил қилади.

Кекса ёшдаги пациентлар учун дозалаш

65 ёшдан бошлаб пациентлар учун дозага тузатиш киритиш зарурати йўқ.

Болалар учун дозалаш

Болалар ва 18 ёшгача бўлган ўсмирлар учун, хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича маълумотлар бўлмаганлиги туфайли, Айглип препаратини қўллаш тавсия этилмайди.

Қўллаш усули

Перорал қўллаш учун буюрилади.

Айлип препаратини овқат қабул қилишдан қатъий назар қўллаш мумкин.

Болалар.

Болалар ва 18 ёшгача бўлган ўсмирлар учун, хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича маълумотлар бўлмаганлиги туфайли, Айглип препаратини қўллаш тавсия этилмайди.

Ножўя таъсирлари

Вилдаглиптинни қўллашнинг хавфсизлиги бўйича маълумотлар монотерапия ёки бошқа дори воситалари билан бирга 50 мг суткалик (суткада бир марта) ёки 100 мг (суткада икки марта 50 мг дан ёки суткада бир марта 100 мг) дозада вилдаглиптин қабул қилган пациентлар иштирокида ўтказилган назоратли тадқиқотлар давомида олинган. Вилдаглиптин қабул қилганда пайдо бўлган кўпчилик ножўя таъсирлар характери бўйича енгил ва вақтинчалик бўлган ва даволашни тўхтатишни талаб қилмаган. Ножўя таъсирлар ривожланишини пациентнинг ёши ёки ирқи, препаратнинг суткалик дозаси ёки қабул қилишнинг давомийлиги орасида боғлиқлик аниқланмаган.

Жигар дисфункцияси (шу жумладан гепатит) ривожланишининг алоҳида ҳоллари ҳақида хабар берилган. Бу ҳоллар одатда симптомсиз, клиник кейинги таъсирларсиз бўлган, ЖФТ натижалари даволаш тўхтатилганидан кейин нормага қайтган. Монотерапия ва қўшимча даволашнинг назоратли тадқиқотларининг маълумотлари бўйича, АЛТ ёки АСТ даражасини ошиш тез-тезлиги, суткада бир марта 50 мг доза вилдаглиптин учун норманинг юқори чегарасидан ≥ 3 марта, суткада икки марта 50 мг вилдаглиптин учун ва барча қиёсий препаратлар учун мувофиқ 0,2%, 0,3% ва 0,2% ни ташкил қилган. Трансаминазалар даражасини ошиши асосан симптомсиз бўлган, ривожланиб бормаган ва ҳолестаз ёки сариклик билан боғлиқ бўлмаган.

Вилдаглиптинни қўллаш билан боғлиқ бўлган ангионевротик шишнинг якка ҳоллари, назорат гуруҳидаги каби тез-тезликда кузатилган. Бундай ҳолларнинг юқорироқ фоизи, вилдаглиптин ААФ ингибиторлари билан мажмуада қўлланган гуруҳда кузатилган. Кўпчилик кўринишлар оғирлиги бўйича енгил бўлган ва вилдаглиптинни қўллаш фониди ўтиб кетган.

Вилдаглиптинни монотерапия сифатида ва мажмуавий даволаш таркибида қабул қилган пациентлардаги икки томонлама яширин тадқиқотлар давомида кузатилган ножўя таъсирлар, ҳар бир кўрсатма учун аъзолар тизими синфи ва тез-тезлиги бўйича қуйида кўрсатилган. Тез-тезлиги қуйидаги тарзда аниқланади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$, $< 1/10$), тез-тез эмас ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), кам ҳолларда ($> 1/10000$, $\leq 1/1000$), жуда кам ҳолларда ($\leq 1/10000$), тез-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида аниқлаш мумкин эмас). Тез-тезлиги бўйича бирлаштирилган ҳар бир гуруҳда нохуш таъсирлар жиддийлигининг камайиши тартибида берилган.

Вилдаглиптин билан монотерапия. Икки томонлама яширин тадқиқотлар ўтказиш давомида монотерапия сифатида суткада 100 мг вилдаглиптин қабул қилган пациентларда қайд этилган ножўя таъсирлар.

Инфекциялар ва инвазиялар: жуда кам ҳолларда – юқори нафас йўллариининг инфекциялари, назофарингит.

Моддалар алмашинуви томонидан: тез-тез эмас – гипогликемия.

Нерв тизими томонидан: тез-тез – бош айланиши; тез-тез эмас – бош оғриғи.

Юрак-томир тизими томонидан: тез-тез эмас – периферик шишлар.

Меъда-ичак йўллари томонидан: тез-тез эмас – қабзият.

Суяк-мушак ва бириктирувчи тўқима томонидан: тез-тез эмас – артралгия.

Тери томонидан: ўта юқори сезувчанлик таъсирлари кузатилиши мумкин.

Алоҳида ножўя таъсирларнинг таърифи.

Вилдаглиптин билан монотерапиянинг назоратли тадқиқотларида, нохуш таъсирлар пайдо бўлиши туфайли даволашни муддатидан олдин тўхтатиш ҳолларининг умумий тез-тезлиги, плацебо ёки қиёсий препаратларни қабул қилган пациентлардагига қараганда, суткада 100 мг дозада вилдаглиптин билан даволанишни қабул қилган пациентларда кўп бўлмаган.

Монотерапиянинг қиёсий назоратли тадқиқотларида гипогликемия ҳоллари, улар тез-тез бўлмаган, жиддий ёки оғир кўринишларсиз, қиёслашнинг фаол препарати ёки плацебо билан даволашни қабул қилган пациентлардаги 0,2% билан солиштирганда, суткада 100 мг дозада вилдаглиптин билан даволанишни қабул қилган 0,4% пациентларда кузатилган. Вилдаглиптин монотерапия сифатида суткада 100 мг дозада буюрилган клиник тадқиқотларда, пациентларнинг тана вазни дастлабки даражаси билан солиштирганда ўзгармаган.

2 йилгача давомийликдаги клиник тадқиқотларда вилдаглиптин билан монотерапия ҳолида хавфлилик ёки кўзда тутилмаган хавфларнинг ҳеч қандай қўшимча белгилари аниқланмаган.

Препаратни метформин билан мажмуаси. Суткада 100 мг дозада вилдаглиптинни метформин билан мажмуада қабул қилган пациентларда, тадқиқотларни ўтказиш давомида қайд этилган ножўя таъсирлар.

Моддалар алмашинуви томонидан: тез-тез – гипогликемия.

Нерв тизими томонидан: тез-тез – тремор, бош айланиши, бош оғриғи; тез-тез эмас – чарчоклик.

Меъда-ичак йўллари томонидан: тез-тез – кўнгил айланиши.

Алоҳида ножўя таъсирларнинг таърифи

Суткада 100 мг вилдаглиптинни метформин билан мажмуасини назоратли клиник тадқиқотларини ўтказиш давомида, на суткада 100 мг вилдаглиптин + метформин билан даволаш гуруҳида, на плацебо + метформин қабул қилган гуруҳда нохуш таъсирлар пайдо бўлиши туфайли даволашни бекор қилинган ҳақида хабар берилмаган.

Клиник тадқиқотларни ўтказиш давомида гипогликемия ҳоллари суткада 100 мг вилдаглиптинни метформин билан мажмуада қабул қилган пациентларда тез-тез (1%) бўлган ва плацебо + метформинни қабул қилган пациентларда тез-тез эмаслиги (0,4%) кузатилган. Вилдаглиптинни қабул қилган гуруҳларда оғир гипогликемиянинг бирорта ҳолати ҳам қайд этилмаган.

Клиник тадқиқотлар давомида метформинга суткада 100 мг вилдаглиптин қўшилганда пациентларнинг тана вазни дастлабки даражаси билан солиштирганда ўзгармаган.

Давомийлиги 2 йилгача бўлган клиник тадқиқотларни ўтказиш давомида, метформинга вилдаглиптин қўшилган ҳолатда хавф ёки кўзда тутилмаган хавфларнинг ҳеч қандай қўшимча белгилари аниқланмаган.

Препаратни сульфонилмочевина билан мажмуаси. Икки томонлама яширин тадқиқотларни ўтказиш давомида 50 мг дозада вилдаглиптинни сульфонилмочевина билан мажмуада қабул қилган пациентларда қайд этилган ножўя таъсирлар.

Инфекциялар ва инвазиялар: жуда кам ҳолларда – назофарингит.

Моддалар алмашинуви томонидан: тез-тез – гипогликемия.

Нерв тизими томонидан: тез-тез – тремор, бош айланиши, бош оғриғи, астения.

Меъда-ичак йўллари томонидан: тез-тез эмас – қабзият.

Алоҳида ножўя таъсирларнинг таърифи

Суткада 50 мг вилдаглиптин ва сульфонилмочевина мажмуасини назоратли клиник тадқиқотларида 50 мг вилдаглиптин сульфонилмочевина билан бирга даволаш гуруҳида нохуш таъсирлар пайдо бўлиши туфайли даволашни муддатидан олдин бекор қилиш ҳолларининг умумий тез-тезлиги, плацебо + сульфонилмочевина билан даволаш гуруҳидаги 0% га қарши 0,6% ни ташкил қилган.

Клиник тадқиқотларда глимеиридга суткада 50 мг вилдаглиптин қўшилганда гипогликемия ҳоллари, плацебо + глимеирид қабул қилган гуруҳдаги 0,6% га қарши 1,2% ни ташкил қилган. Вилдаглиптин билан даволанган гуруҳларда оғир гипогликемия ҳоллари қайд этилмаган.

Клиник тадқиқотлар давомида глимеиридга суткада 50 мг вилдаглиптин қўшилганда пациентларнинг тана вазни дастлабки даражаси билан солиштирганда ўзгармаган.

Препаратни тиазолидиндион билан мажмуаси. Икки томонлама яширин тадқиқотларни ўтказиш давомида 100 мг дозада вилдаглиптинни тиазолидиндион билан мажмуада қабул қилган пациентларда қайд этилган ножўя таъсирлар.

Моддалар алмашинуви томонидан: тез-тез – тана вазнини ошиши; тез-тез эмас – гипогликемия.

Нерв тизими томонидан: тез-тез эмас – бош оғриғи, астения.

Юрак-томир тизими томонидан: тез-тез – периферик шишлар.

Алоҳида ножўя таъсирларнинг таърифи

Суткада 100 мг вилдаглиптинни ва тиазолидин мажмуасини назоратли клиник тадқиқотлари давомида на суткада вилдаглиптинни ва тиазолидин билан даволаш гуруҳида, на плацебо + тиазолидиндион билан даволаш гуруҳида ножўя таъсирлар туфайли дваолашни муддатидан олдин тўхтатилгани ҳақида хабарлар берилмаган.

Клиник тадқиқотларда гипогликемия ҳолатлари вилдаглиптин – пиоглитазонни қабул қилган пациентларда тез-тез эмаслиги (0,6%) кузатилган, лекин плацебо + пиоглитазонни қабул қилган пациентларда тез-тез (1,9%) бўлган. Вилдаглиптин билан даволаш гуруҳларида оғир гипогликемия ҳоллари қайд қилинмаган.

Пиоглитазон билан қўшимча даволашнинг клиник тадқиқотларида плацебо ва суткада 100 мг вилдаглиптин қўлланганда, тана вазнининг ўсишини мутлақ кўрсаткичи мувофиқ 1,4 ва 2,7 кг ни ташкил қилган.

Суткада 100 мг вилдаглиптин максималгача бўлган пиоглитазонга қўшилганда, у фонли препарат сифатида қўлланган (суткада бир марта 45 мг), периферик шишларнинг фоизли улуши фон препарати сифатида фақат пиоглитазон қўллангандаги 2,5% билан солиштирганда 7,0% ни ташкил қилган.

Препаратнинг метформин ва сульфонилмочевина билан мажмуаси. Метформин ва сульфонилмочевина билан мажмуада суткада 50 мг дозада вилдаглиптинни қабул қилган пациентларда қайд этилган ножўя таъсирлар.

Моддалар алмашинуви томонидан: тез-тез – гипогликемия.

Нерв тизими томонидан: тез-тез – бош айланиши, тремор.

Тери ва тери ости тўқималари томонидан: тез-тез – гипергидроз.

Умумий бузилишлар: тез-тез – астения.

Алоҳида ножўя таъсирларнинг таърифи

Ножўя таъсирларнинг пайдо бўлиши туфайли даволашни муддатидан олдин тўхтатилиш ҳоллари ҳақида плацебо + метформин + глимепирид билан даволаш гуруҳидаги 0,6% билан солиштирганда, вилдаглиптин + метформин + глимепирид билан даволаш гуруҳида хабар бўлмаган.

Гипогликемия ривожланишининг тез-тезлиги даволашнинг иккала гуруҳларида тарқалган бўлган (плацебо + метформин + глимепирид билан даволаш гуруҳидаги 1,9% билан солиштирганда, вилдаглиптин + метформин + глимепирид билан даволаш гуруҳи учун 5,1%). Вилдаглиптин қўлланган гуруҳда гипогликемиянинг бир оғир кўриниши ҳақида хабар берилган.

Тадқиқотнинг охирида тана вазнининг ўртача кўрсаткичларига таъсири нейтрал бўлган.

Препаратни инсулин билан мажмуаси. Икки томонлама яширин тадқиқотларни ўтказиш давомида инсулин билан мажмуада (метформин билан ёки усиз) суткада 100 мг дозада вилдаглиптинни қабул қилган пациентларда қайд қилинган нохуш таъсирлар.

Моддалар алмашинуви томонидан: тез-тез – қонда глюкозанинг паст даражаси.

Нерв тизими томонидан: тез-тез – бош оғриғи, этни увишиши.

Меъда-ичак йўллари томонидан: тез-тез – кўнгил айланиши, гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги; тез-тез эмас – диарея, метеоризм.

Алоҳида ножўя таъсирларнинг таърифи.

Суткада 50 мг дозада вилдаглиптин инсулин билан мажмуада қўлланганда, метформинни ёндош қўллаш билан ёки усиз назоратли клиник тадқиқотлар давомида, ножўя таъсирлар пайдо бўлиши туфайли даволашни муддатидан олдин тўхтатиш ҳолларининг умумий тез-

тезлиги вилдаглиптин билан даволаш гуруҳида 0,3% ни ташкил қилган, плацебо қўлланган гуруҳида эса нохуш таъсирлар пайдо бўлиши туфайли даволашни муддатидан олдин тўхтатиш ҳоллари кузатилмаган.

Гипогликемия ҳолларининг тез-тезлиги иккала гуруҳларда бир хил бўлган. Вилдаглиптин билан даволаш гуруҳида 2 нафар пациентларда ва плацебо қўлланган гуруҳида 6 нафар пациентларда гипогликемиянинг оғир кўринишларини пайдо бўлиши кузатилган.

Тадқиқотнинг охирида тана вазнининг ўртача кўрсаткичларига таъсири нейтрал бўлган.

Вилдаглиптинни қўллашнинг постмаркетинг тажрибаси.

Меъда-ичак йўллари томонидан: тез-тезлиги номаълум – панкреатит.

Гепатобилиар тизими томонидан: тез-тезлиги номаълум – гепатит (дори воситасини қабул қилиш тўхтатилганидан кейин қайтувчан), жигарнинг функционал синамаларини нормадан оғиши (препаратни қабул қилиш тўхтатилганидан кейин қайтувчан).

Тери ва тери ости тўқималари томонидан: тез-тезлиги номаълум – эшакеми, терининг буллёз ва эксфолиатив шикастланиши, шу жумладан буллёз пемфигоид кузатилиши мумкин.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Вилдаглиптин ёки ҳар қандай ёрдамчи моддаларга юқори сезувчанликда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Вилдаглиптин бошқа препаратлар билан ўзаро таъсир учун паст потенциалга эга. Вилдаглиптин цитохром P450 (CYP) энзимининг субстрати ҳисобланмайди ва CYP 450 энзимларининг ингибитори ёки катализатори эмаслиги туфайли, унинг бу энзимларнинг субстратлари, ингибиторлари ёки катализаторлари бўлган бошқа препаратлар билан ўзаро таъсирининг эҳтимоли кам.

Пиоглитазон, метформин ва глибурид билан мажмуаси

Бу перорал гипогликемик препаратлар билан ўтказилган тадқиқотларнинг натижалари, клиник аҳамиятли фармакокинетик ўзаро таъсирни кўрсатмаган.

Дигоксин (Pgp субстрати), варфарин (CYP2C9 субстрати)

Соғлом кўнгиллилар иштирокида ўтказилган клиник тадқиқотлар, клиник аҳамиятли фармакокинетик ўзаро таъсирни кўрсатмаган. Лекин бу мақсадли популяцияда аниқланган эмас.

Амлодипин, рамиприл, валсартан ёки симвастатин билан мажмуаси

Соғлом кўнгиллилар иштирокида амлодипин, рамиприл, валсартан ва симвастатин билан дориларнинг ўзаро таъсири текширилган. Бу тадқиқотлар давомида кўрсатилган препаратлар вилдаглиптин билан бир вақтда қўлланганидан кейин, клиник аҳамиятли фармакокинетик ўзаро таъсирлар аниқланмаган.

ААФ ингибиторлари билан мажмуаси

ААФ ингибиторлари билан бир вақтда қўлланганда ангионевротик шиш ривожланишининг хавфи юқорироқ (“Ножўя таъсирлар” бўлимига қаранг).

Бошқа перорал диабетга қарши дори воситаларига нисбатан бўлгани каби, маълум фаол моддалар, тиазидлар, кортикостероидлар, қалқонсимон беги гормонларининг препаратлари ва жумладан симпатомиметиклар, вилдаглиптиннинг гипогликемик самарасини камайтириши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Умумий

Айглип препарати инсулинга қарам пациентлар учун инсулинни ўринбосари ҳисобланмайди. Препаратни қандли диабетининг I типи ёки диабетик кетоацидозини бўлган пациентларни даволаш учун қўллаш мумкин эмас.

Буйрак функциясининг бузилиши

Буйрак функциясининг ўртача ёки оғир даражада бузилишлари бўлган пациентларни, шунингдек диализда бўлган ТББЕ бўлган пациентларни даволаш учун препаратни қўллаш тажрибаси чекланган. Шунинг учун бу гуруҳ пациентларда Айглип препаратини қўллаш тавсия этилмайди.

Жигар функциясининг бузилиши

Жигар функциясининг бузилишлари бўлган пациентларда, шу жумладан даволашгача АЛТ ёки АСТ даражаси норманинг юқори чегарасидан 3 мартадан кўпроқ юқори бўлган пациентларда, Айглип препаратини қўллаш тавсия этилмайди.

Жигар ферментларининг даражасини назорати

Кам ҳолларда жигар функциясининг бузилишлари (шу жумладан гепатитлар) ҳақида хабар берилган. Бундай ҳолларда пациентларда асоратларнинг кечиши асосан симптомсиз, клиник кейинги таъсирларсиз бўлган, жигар функцияси тестларининг (ЖФТ) кўрсаткичлари даволаш тўхтатилганидан кейин нормал даражаларга қайтган. Айглип препарати билан даволашни бошлашдан олдин, пациентда дастлабки кўрсаткичларни аниқлаш мақсадида ЖФТ ни ўтказиш керак. Препарат билан даволаш вақтида, даволашнинг биринчи йили давомида уч-тўрт ойлик интервал билан, шунингдек кейинчалик вақти-вақти билан ЖФТ натижаларининг мониторингини ўтказиш керак.

Трансаминазалар даражасини ошириш кузатилган пациентлар учун, натижаларни тасдиқлаш учун жигар функциясини такрорий мониторингини, шунингдек ошган даражалар нормал кўрсаткичларга етмагунича, жигар функциясининг тестларини тез-тез ўтказиш билан кейинги мониторинг ўтказиш керак. Агар АЛТ ёки АСТ даражаларини ошириш норманинг юқори чегарасидан 3 марта ёки кўпроқ ошган бўлса, Айглип препарати билан даволашни тўхтатиш тавсия этилади. Сариқлик ёки жигар функциясини бузилишларининг бошқа белгилари пайдо бўлганда, Айглип препаратини қўллашни тўхтатиш керак. Даволаш тўхтатилганидан ва ЖФТ натижалари нормаллашганидан кейин вилдаглиптин билан даволашни янгидан бошлаш мумкин эмас.

Юрак етишмовчилиги

НҲНА таснифи бўйича I-III функционал синфи юрак етишмовчилиги бўлган пациентларда вилдаглиптин қўллашнинг клиник синовлари, вилдаглиптин билан даволашни чап қоринча функциясини ўзгариши ёки мавжуд бўлган димланган юрак етишмовчилигининг ёмонлашиши билан боғлиқ эмаслигини кўрсатади. НҲНА таснифи бўйича III функционал синфи юрак етишмовчилиги бўлган пациентларда препаратни қўллашнинг клиник тажрибаси хали ҳам чекланган, натижалари эса ишонарли эмас.

НҲНА таснифи бўйича IV функционал синфи юрак етишмовчилиги бўлган пациентларда вилдаглиптинни қўллаш тажрибаси йўқ, шунинг учун бу пациентларда препаратни қўллаш тавсия этилмайди.

Тери томонидан бузилишлар

Клиник олди токсикологик тадқиқотларда терининг шикастланиши ҳоллари, маймунларнинг оёқ-қўлларида пуфаклар ва жумладан яраларни пайдо бўлиши, ҳақида хабар берилган. Гарчи клиник тадқиқотлар давомида терининг шикастланиши тез-тезлигини ошириш аниқланмаган бўлса ҳам, қандли диабет бўлган пациентларда тери томонидан асоратлар бўйича тажриба чекланган.

Бундан ташқари, препаратни постмаркетинг қўллаш даврида терининг буллёз ва эксфолиатив шикастланиши ҳолатлари ҳақида хабарлар берилган.

Шундай қилиб, қандли диабет бўлган пациентларни стандарт парваришига мувофиқ, пуфаклар ёки яралар ҳосил бўлиши мумкин бўлган тери томонидан бузилишларни аниқлаш учун кузатиш тавсия этилади.

Панкреатит

Вилдаглиптинни қўллаш ўткир панкреатит ривожланишининг хавфи билан боғлиқ. Пациентлар ўткир панкреатитнинг характерли симптомлари ҳақида маълумот олган бўлишлари керак.

Агар панкреатитнинг ривожланишига гумон қилинса, вилдаглиптинни қўллашни давом эттириш мумкин эмас. Ўткир панкреатит ташхиси тасдиқланиши ҳолатида, вилдаглиптин қўллашни қайта тиклаш мумкин эмас.

Гипогликемия

Маълумки сульфонилмочевинани қўллаш, гипогликемия ривожланишига олиб келади. Сульфонилмочевина билан мажмуада вилдаглиптинни қабул қилаётган пациентлар, гипогликемия ривожланишига мойил бўлишлари мумкин. Шундай қилиб, гипогликемия ривожланиши хавфини пасайтириш учун, сульфонилмочевинанинг пастроқ дозаларини қўллаш мумкин.

Бошқалар

Айглип препарати таблеткаларининг таркибига лактоза киради. Кам ҳолларда учрайдиган наслий ҳолатлар – лактозани ўзлаштираолмаслик, Лаппа лактаза танқислиги ёки глюкоза ва галактозани кам сўрилиши бўлган пациентларда – Айглип препаратини қўллаш мумкин эмас.

Ҳомиладорлик ёки эмизиш даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик

Ҳозирги вақтгача ҳомиладор аёлларда вилдаглиптинни қўллашнинг мувофиқ тадқиқотлари мавжуд эмас.

Хайвонлардаги тадқиқотларда препаратнинг юқори дозалари қўлланганда репродуктив токсиклиги аниқланган. Одам учун потенциал хавфи номаълум. Маълумотлар йўқлиги туфайли Айглип препаратини ҳомиладорлик вақтида қўллаш мумкин эмас.

Эмизиш даври

Вилдаглиптин кўкрак сутига чиқарилиши номаълум. Хайвонларда ўтказилган тадқиқотлар хайвонларнинг кўкрак сутига ўтишини аниқлаган. Айглип препаратини эмизикли аёлларга буюриш мумкин эмас.

Фертиллиқ

Айглип препаратини одам фертиллигига таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Препаратни автомобилни бошқариш ва бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Бош айланишини хис қилаётган пациентлар, автотранспортни бошқармаслиги ва бошқа механизмлар билан ишламасликлари керак.

Дозани ошириб юборилиши

Вилдаглиптиннинг дозасини ошириб юборилиши ҳақидаги маълумотлар чекланган.

Симптомлари

Дозани ошириб юборилишининг кузатилиши мумкин бўлган симптомлари ҳақидаги маълумот, 10 кун давомида вилдаглиптинни қабул қилган, соғлом кўнгиллилар иштирокидаги юқори дозаларнинг ўзлаштирилишининг тадқиқотлари давомида олинган. 400 мг дозада мушак оғриғи пайдо бўлишининг учта ҳолатлари, шунингдек енгил даражадаги ва қисқа муддатли парастезия, иситма, шишлар ривожланиши ва липаза даражасини вақтинчалик ошишининг бир неча ҳоллари кузатилган. 600 мг дозада бир кўнгиллида оёқлар ва кўлларнинг шиши, креатинин фосфокиназа (ФКК) даражасини аҳамиятли ошиши пайдо бўлган, бу АСТ, С-реактив оксил ва миоглобин даражасини ошиши билан барга кечган. Бу гуруҳнинг уч кўнгиллиларида иккала оёқнинг шиши бўлган, бу икки ҳолатда парастезия билан бирга кечган. Текширилаётган препарат бекор қилинганидан кейин ҳамма симптомлар ва лаборатория кўрсаткичларининг бузилишлари йўқолиб кетган.

Даволаш

Доза ошириб юборилиши ҳолатида тутиб турувчи даволашни ўтказиш тавсия этилади. Вилдаглиптин гемодиализда чиқарилмайди, лекин гидролизнинг кўпчилик метаболитларини (LAY 151) гемодиализ ёрдамида йўқотиш мумкин.

Чиқарилиш шакли

10 таблеткадан блистерда. 3 ёки 6 блистердан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга қутида.

Саклаш шароити

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

3 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

«Фармак» АЖ. Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 63.

Ишлаб чиқарувчининг жойи ва фаолиятини амалга ошириш жойининг манзили

Украина, 04080, Киев ш., Кирилловская кўчаси, 74.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларнинг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили

"Фармак" АЖ нинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси

Ўзбекистон Республикаси, 100170, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек тумани, Зиёлилар кўч.12а, ½.

Тел.: +998 (71) 235-77-13

E-mail: info@farmak.ua