

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Farmakoloji və Farmakopeya Ekspert Şurasının sədri
E.M.Ağayev tərəfindən "01" fevral 2024-cü ildə TƏSDİQ EDİLMİŞDİR

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

QLİPVİLO MET örtüklü tabletlər
GLYPVİLO® MET

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Vildagliptin + Metformin hydrochlorotiazide

Tərkibi

Təsiredici maddələr: 1 örtüklü tabletin tərkibində 50 mq vildaqliptin, 850 mq və ya 1000 mq metformin hidroxlorid vardır.

Köməkçi maddələr: hidroksipropilsellüloza (E463), mannitol (E421), natrium stearilfumarat (E470a), maqnezium stearat (E470b).

Örtük: hipromelloza (E464), titan dioksidi (E171), talk (E553b), propilenqlikol (E1520), sarı dəmir oksidi (E172).

Təsviri

50 mq/850 mq

Oval, iki tərəfli qabarıq, qəhvəyi-sarı rəngli örtüklü , bir tərəfində "V1" döyməsi olan tabletlər.

50 mq / 1000 mq

Oval, iki tərəfli qabarıq, qəhvəyi-sarı rəngli örtüklü , bir tərəfində "V2" döyməsi olan tabletlər.

Farmakoterapevtik qrupu: Şəkərli diabetdə istifadə olunan dərman preparatları, peroral tətbiq üçün hipoglikemik dərmanların birləşmələri.

ATC kodu: A10BD08.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Fəaliyyət mexanizmi

Qlipvilo Met preparatının tərkibinə 2-ci tip diabetli xəstələrdə qlikemik nəzarəti yaxşılaşdıran tamamlayıcı təsir mexanizmləri olan iki hipoglikemik dərman daxildir: mədəaltı vəzinin adacıq hüceyrələri tərəfindən insulin sintezini stimullaşdıran dərmanlar sinfinin üzvü olan vildaqliptin və biquanid sinfinin üzvü olan metformin hidroxlorid.

Mədəaltı vəzinin adacıq hüceyrələri tərəfindən insulin sintezini stimullaşdıran dərmanlar sinfinin üzvü olan vildaqliptin, güclü və seçici dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitorudur.

Farmakodinamik təsirlər

Vildaqliptin

Vildaqliptin əsasən QBP-1 (qlükaqona bənzər peptid-1) və QAİP (qlükozadan asılı insulinotrop polipeptid) inkretin hormonlarının parçalanmasından məsul olan DPP-4 fermentinin fəaliyyətini inhibə edərək hərəkət edir.

Vildaqliptinin istifadəsi DPP 4-ün fəaliyyətinin sürətli və tam inhibəsinə gətirib çıxarır ki, bu da öz növbəsində boş mədədə və yeməkdən sonra endogen inkretin hormonlarının, QBP-1 və QAİP -nin aktivliyinin artmasına səbəb olur.

Bu endogen inkretin hormonlarının aktivliyini artıraraq, vildaqliptin beta hüceyrələrinin qlükoza həssaslığını artırır, bu da qlükozadan asılı insulin ifrazını yaxşılaşdırır.

2-ci tip diabetli xəstələrdə gündə 50-100 mq vildaqliptin ilə müalicə HOMA-β indeksi (homeostazın qiymətləndirilməsi model- β), proinsulinin insulinə nisbəti və tez-tez edilən qida toleranlığı testində β-hüceyrə reaksiyası balları daxil olmaqla, funksional β-hüceyrə fəaliyyətinin markerlərini əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırdı. Şəkərli diabetdən əziyyət çəkməyən xəstələrdə (normal qlikemik indekslə) vildaqliptin insulin ifrazını stimullaşdırmır və qlükoza səviyyəsini aşağı salmır.

QBP-1-in endogen səviyyələrini artıraraq, vildaqliptin α hüceyrələrinin qlükoza həssaslığını da artırır ki, bu da qlükozaya uyğun qlükaqonun ifrazını artırır.

İnkretin hormonunun aktivliyinin artması səbəbindən hiperqlikemiya zamanı insulin/qlükaqon nisbətinin artması aclıq və yeməkdən sonra qaraciyərdə qlükoza istehsalının azalmasına gətirib çıxarır, nəticədə qlikemiya azalır.

QBP-1 səviyyəsinin artırılmasının mədə boşalmasını yavaşlatmaq üçün məlum təsiri vildaqliptinin müalicəsi ilə müşahidə edilmir.

Metformin

Metformin, həm bazal, həm də yeməkdən sonra plazma qlükoza səviyyəsini aşağı salan hipoqlikemik biquaniddir. Dərman insulin ifrazını stimullaşdırmır və buna görə də hipoqlikemiyanın inkişafına və ya çəki artımına səbəb olmur.

Metforminin hipoqlikemik təsiri üç mexanizmlə həyata keçirilə bilər:

- qlükoneogenez və qlikogenolizi inhibə edərək qaraciyərdə qlükoza istehsalını azaltmaqla;
- insulinə həssaslığın orta dərəcədə artması, qlükoza periferik udulmasının və utilizasiyasının yaxşılaşması səbəbindən əzələlərdə;
- bağırsaqla qlükozanın udulmasının gecikməsi səbəbindən.

Metformin qlikogen sintezinə təsir edərək hüceyrədaxili qlikogen sintezini stimullaşdırır və müəyyən növ membran qlükoza daşıyıcılarının (GLUT-1 və GLUT-4) daşıma qabiliyyətini artırır. İnsanlarda, metforminin qlikemiyaya təsirindən asılı olmayaraq, dərman lipid mübadiləsinə faydalı təsir göstərir. Bu, terapeutik dozalarda istifadə edildikdə dərmanın nəzarət edilən, orta müddətli və uzunmüddətli klinik tədqiqatlarında göstərilmişdir: Metformin qan zərdabında ümumi xolesterin, LDL xolesterin və triqliseridlərin səviyyəsini azaldır.

Prospektiv randomizə edilmiş tədqiqatda (UKPDS - Şəkərli diabetin Britaniya prospektiv tədqiqatı) 2-ci tip diabetdə qanda qlükoza nəzarətinin yaxşılaşdırılmasının uzunmüddətli müsbət təsiri müəyyən edilmişdir. Yalnız pəhrizin səmərəsizliyindən sonra metformin qəbul edən kilolu xəstələrdə əldə edilən nəticələrin təhlili göstərdi:

- Metformin qrupunda şəkərli diabetlə bağlı hər hansı fəsadların mütləq riskinin (1000 xəstəyə 29,8 hadisə) yalnız pəhriz olan qrupla müqayisədə (1000 xəstəyə 43,3 hadisə) əhəmiyyətli mütləq azalması, $p = 0,0023$ və birləşmiş sulfonil törəmələri preparatları və insulin monoterapiyasını qəbul edən xəstələrlə (1000 xəstə-ildə 40,1 hadisə) müqayisədə, $p = 0,0034$;
- Şəkərli diabet ilə əlaqəli hər hansı bir ölüm halının mütləq riskində əhəmiyyətli dərəcədə azalma: metformin qrupunda - 1000 xəstə-ildə 7,5 hadisə, yalnız pəhriz olan qrupda – 1000 xəstə-ildə 12,7 hadisə, $p = 0,017$;
- bütün səbəblərdən ölüm riskinin mütləq azalması: metformin qrupunda – 1000 xəstə-ildə 13,5 hadisə, yalnız pəhriz terapiyası qrupu ilə müqayisədə – 1000 xəstə-ildə 20,6 hadisə ($p = 0,011$) və xəstələrlə müqayisədə 1000 xəstə-ildə 18,9 hadisə ($p = 0,021$) birləşmiş sulfonil törəmələri və insulin monoterapiyası ilə müalicə olunur;
- miokard infarktının mütləq riskinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması: metformin qrupunda – 1000 xəstə-ildə 11 hadisə, yalnız pəhriz terapiyası qrupunda – 1000 xəstə-ildə 18 hadisə ($p = 0,01$).

Klinik effektivlik və təhlükəsizlik

Altı aylıq müalicədən sonra metformin monoterapiyasına baxmayaraq, qlikemik nəzarət zəif olan xəstələrdə vildaqliptinin istifadəsi plasebo ilə müqayisədə (qrup fərqləri 50 mq və 100 mq vildaqliptin üçün -0,7%-dən -1,1% arasında) HbA1c-də əlavə statistik əhəmiyyətli orta azalma ilə nəticələndi. HbA1c-də ilkin göstəricidən $\geq 0,7\%$ azalma əldə edən xəstələrin nisbəti metformin + plasebo qrupu (20%) ilə müqayisədə hər iki vildaqliptin + metformin qrupunda (müvafiq olaraq 46% və 60%) statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur.

24 həftəlik bir araşdırmada metforminlə adekvat qlikemik nəzarət əldə etməyən xəstələrdə vildaqliptin (gündə iki dəfə 50 mq) pioqlitazonla (gündə bir dəfə 30 mq) müqayisə edildi (orta gündəlik doza: 2020 mq). HbA1c-də orta səviyyədən 8,4% azalma metforminə vildaqliptinin əlavə edilməsi zamanı -0,9% və metforminə pioqlitazon əlavə edildikdə -1,0% təşkil etmişdir. Metforminlə kombinasiyada pioqlitazon qəbul edən xəstələrdə orta çəki artımı metforminlə kombinasiyada vildaqliptin qəbul edən xəstələrdə +0,3 kq ilə müqayisədə +1,9 kq artmışdır.

2 illik klinik tədqiqatda metforminlə (orta gündəlik doza: 1894 mq) müalicə alan xəstələrdə vildaqliptin (gündə iki dəfə 50 mq) qlimepiridlə (6 mq/günə qədər - 2 ildən sonra orta doza: 4,6 mq) müqayisə edilmişdir. 1 il ərzində HbA1c-də göstəricilərin orta azalması, orta ilkin göstərici HbA1c

7,3% ilə müqayisədə metforminə vildaqliptinin əlavə edilməsi ilə -0,4% və qlimepiridin metforminə əlavə edilməsi ilə -0,5% təşkil etmişdir. Vildaqliptin ilə bədən çəkisinin dəyişməsi qlimepirid ilə +1,6 kq ilə müqayisədə -0,2 kq olmuşdur. Hipoqlikemiya tezliyi vildaqliptin qrupunda (1,7%) qlimepirid qrupuna (16,2%) nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə aşağı idi. Tədqiqatın son nöqtəsində (2 il) HbA1c bədən çəkisi və hipoqlikemiyaadakı fərqləri saxlamaqla hər iki müalicə qrupunda ilkin göstəriciyə bənzəyirdi.

52 həftəlik bir araşdırmada metforminlə (metforminin ilkin dozası 1928 mq/gün) qlikemiyada lazımı nəzarəti əldə etməyən xəstələrdə vildaqliptin (gündə iki dəfə 50 mq) qliklazidlə (orta gündəlik doza: 229,5 mq) müqayisə edilmişdir. 1 ildən sonra HbA1c-də orta azalma metforminə (orta başlanğıc HbA1c 8,4%) vildaqliptinin əlavə edilməsi zamanı -0,81%, qliklazidin metforminə (orta başlanğıc HbA1c 8,5%) əlavə edilməsi zamanı isə -0,85% təşkil etmişdir; statistik əhəmiyyətli az olmayan səmərəlilik əldə edildi (95% CI -0,11 - 0,20). Vildaqliptin qəbul edərkən bədən çəkisinin dəyişməsi qliklazid qəbul edərkən bədən çəkisinin 1,4 kq artması ilə müqayisədə +0,1 kq təşkil etmişdir.

24 həftəlik bir araşdırma, dərman qəbul etməyən xəstələrdə ilkin terapiya kimi vildaqliptin və metforminin (dozanın tədricən gündə iki dəfə 50 mq/500 mq və ya gündə iki dəfə 50 mq/1000 mq-a yüksəldilməsi ilə) sabit dozalı kombinasiyasının effektivliyini qiymətləndirdi. HbA1c-nin orta başlanğıc səviyyəsindən 8,6% azalması gündə iki dəfə vildaqliptin/metformin 50 mq/1000 mq qəbul edərkən -1,82%, gündə iki dəfə vildaqliptin/metformin 50 mq/500 mq qəbul etdikdə -1,61%, gündə iki dəfə metformin 1000 mq qəbul -1,36% və gündə iki dəfə 50 mq dozada vildaqliptindən istifadə edərkən -1,09% təşkil etmişdir. Başlanğıc dəyəri $\geq 10,0\%$ olan xəstələrdə HbA1c-də müşahidə olunan azalma daha aydın olmuşdur.

Vildaqliptinin (gündə iki dəfə 50 mq) metformin (≥ 1500 mq gündəlik) və qlimepiridlə (≥ 4 mq gündə) kombinasiyada effektivliyini və təhlükəsizliyini qiymətləndirmək üçün 318 xəstədə 24 həftəlik randomizə edilmiş, ikiqat kor, plasebo-nəzarətli tədqiqat aparılmışdır. Vildaqliptin metformin və qlimepirid ilə birlikdə plasebo ilə müqayisədə HbA1c səviyyəsini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. HbA1c-də göstəricilərin plasebo ilə düzəlişdə 8,8%-lik orta azalması ilkin orta ilə müqayisədə -0,76% təşkil etmişdir.

Yeni diaqnoz qoyulmuş 2-ci tip şəkərli diabet xəstələrində standart ilkin metformin monoterapiyası və ardınca vildaqliptin (pilləli terapiya qrupu) ilə kombinasiya (N = 1003) ilə müqayisədə vildaqliptin və metformin (N = 998) ilə erkən kombinasiya terapiyasının təsirini qiymətləndirmək üçün 2-ci tip şəkərli diabet xəstələrdə çoxmərkəzli, randomizə edilmiş, ikiqat kor (VERIFY), 5 illik tədqiqat aparılmışdır.

5 illik tədqiqat zamanı müalicə olunmamış (RR [95% CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$) 2-ci tip şəkərli diabet xəstələrində metformin monoterapiyası ilə müqayisədə gündə iki dəfə 50 mq vildaqliptin və metforminin kombinasiya rejimi "ilkin terapiyanın uğursuzluğunun təsdiqlənməsinə qədər vaxt" (HbA1c dəyəri $\geq 7\%$) nisbi riskin statistik və klinik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə azalması ilə nəticələndi. İlkin terapiya uğursuzluq dərəcəsi (HbA1c dəyəri $\geq 7\%$) kombinə edilmiş müalicə qrupunda 429 (43,6%) xəstə və pilləli terapiya qrupunda 614 (62,1%) xəstə olmuşdur.

24 həftəlik randomizə edilmiş, ikiqat kor, plasebo-nəzarətli tədqiqat 449 xəstədə vildaqliptinin (gündə 2 dəfə 50 mq) bazal və ya kombinə edilmiş insulinin stabil dozası (orta gündəlik dozası 41 vahid) ilə kombinasiyada effektivliyini və təhlükəsizliyini, metforminin (N = 276) eyni vaxtda istifadəsi ilə və ya istifadə etmədən (N = 173) qiymətləndirmək üçün aparılmışdır. Vildaqliptin insulinlə birlikdə plasebo ilə müqayisədə HbA1c-ni əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Ümumi əhali arasında HbA1c-də ilkin göstəricilərin plasebo ilə düzəlişdə 8,8%-lik orta azalması -0,76% təşkil etmişdir. Metforminin eyni vaxtda istifadəsi ilə və ya olmadan insulinlə müalicə olunan xəstələrin alt qruplarında HbA1c-də plasebo ilə düzəliş edilmiş orta azalma müvafiq olaraq -0,63% və -0,84% təşkil etmişdir. Ümumi əhali arasında hipoqlikemiyanın tezliyi vildaqliptin və plasebo qruplarında müvafiq olaraq 8,4% və 7,2% təşkil etmişdir. Vildaqliptinlə müalicə olunan xəstələrdə bədən çəkisində artım (+0,2 kq), plasebo qəbul edən xəstələrdə isə bədən çəkisində azalma (-0,7 kq) müşahidə edilmişdir.

Zəif insulin nəzarəti ilə (qısa və uzunmüddətli, orta insulin dozası 80 BV/gün) daha ağır 2-ci tip diabetli xəstələrdə 24 həftəlik başqa bir araşdırmada insulinə vildaqliptin (50 mq gündə 2 dəfə) əlavə edildikdə HbA1c-də orta azalma plasebo plus insulin (0,5%-ə qarşı 0,2%) qrupuna nisbətən statistik cəhətdən daha əhəmiyyətli idi. Hipoqlikemiya epizodlarının tezliyi vildaqliptin qrupunda plasebo

qrupuna nisbətən daha az olmuşdur (22,9%-a qarşı 29,6%).

Ürək-damar riski

Müstəqil və perspektiv olaraq qiymətləndirilmiş ürək-damar hadisələrinin meta-analizi 2 il və ya daha çox davam edən 37 faza III və IV monoterapiya və kombinasiya terapiyası klinik sınaqlarında aparılmışdır (vildaqliptinə məruz qalmanın orta müddəti 50 həftə və müqayisə edilənlər üçün 49 həftədir); Nəticələr göstərdi ki, vildaqliptinlə müalicə müqayisə edilən dərmanlarla müqayisədə ürək-damar xəstəlikləri riskinin artması ilə əlaqəli deyil. Kəskin miokard infarktı, insult və ya ürək-damar xəstəliyinin ağırlaşmalarından ölüm də daxil olmaqla, təsdiqlənmiş ağır mənfi ürək-damar hadisələrinin (MACE) birləşmiş son nöqtəsi aktiv komparatorlar və plasebo ilə [Mantel-Haenszel metoduna görə təhlükə nisbəti (OR M-X) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)] kombinasiya müalicəsi ilə müqayisədə vildaqliptin üçün oxşar olmuşdur. Vildaqliptinlə müalicə olunan 9599 (0,86%) xəstənin 83-də və müqayisə dərmanı qəbul edən 7102 (1,20%) xəstənin 85-də MACE-lər müşahidə edilmişdir. MACE-nin hər bir fərdi komponentinin qiymətləndirilməsi artan risk aşkar etməmişdir (OR M-X bənzər). Xəstəxanaya yerləşdirməni tələb edən ürək çatışmazlığı və ya yeni başlayan ürək çatışmazlığı kimi müəyyən edilən təsdiqlənmiş ürək çatışmazlığı hadisələri vildaqliptinlə müalicə olunan 41 (0,43%) xəstədə və müqayisə edici dərmanla müalicə olunan 32 (0,45%) xəstədə bildirilmişdir, OR M-X isə 1,08 (95% CI 0,68 1,70) təşkil edir

Uşaqlarda istifadəsi

Avropa Dərman Agentliyi 2-ci tip diabetli pediatrik xəstələrin bütün alt qruplarında vildaqliptini metforminlə kombinasiyada qiymətləndirən sınaqların nəticələrini təqdim etmək öhdəliyindən imtina etmişdir.

Farmakokinetikası

Vildaqliptin / Metformin

Sorulması

Vildaqliptin/metforminin üç dozalı (50 mq/500 mq, 50 mq/850 mq və 50 mq/1000 mq) kombinasiyasının bioekvivalentliyi müvafiq dozalarda vildaqliptin tabletləri və metformin hidroxloridin sərbəst kombinasiyası ilə müqayisədə nümayiş etdirilmişdir.

Qida qəbulu vildaqliptin/metformin kombinasiyalı tabletlərin bir hissəsi kimi vildaqliptinin udulma dərəcəsinə və sürətinə təsir göstərmir. Vildaqliptin/metformin, tabletlər, 50 mq/1000 mq kombinasiyasında metforminin udulma sürəti və dərəcəsi qida ilə qəbul edildikdə azaldı, bu C_{max} -ın 26%, AUC-nin 7% və T_{max} -ın azalması (2,0-dan 4,0 saata qədər) ilə istifadə edildi.

Aşağıdakı ifadələr Qlipvilo Met-in fərdi aktiv maddələrinin farmakokinetik xüsusiyyətlərini əks etdirir.

Vildaqliptin

Sorulması

Boş mədəyə peroral qəbul edildikdən sonra vildaqliptin sürətlə sorulur, plazmadakı pik konsentrasiyası 1,7 saatdan sonra baş verir. Qida maksimum plazma konsentrasiyasına çatma müddətini bir qədər artırır - 2,5 saata qədər, lakin ümumi ekspozisiyaya (AUC) təsir göstərmir. Vildaqliptinin qida ilə qəbulu oruc tutma ilə müqayisədə C_{max} -ın (19%) azalması ilə nəticələndi. Bununla belə, dəyişikliyin miqyası klinik əhəmiyyət kəsb etmir, ona görə də vildaqliptin qida ilə və ya yeməksiz istifadə edilə bilər. Mütləq biomənimsənilməsi 85% təşkil edir.

Yayılması

Vildaqliptin plazma zülalları ilə zəif birləşir (9,3%) və qan plazması ilə eritrositlər arasında bərabər paylanır. Venadaxili yeridilməsindən (Vss) sonra tarazlıq vəziyyətində vildaqliptinin orta paylanma həcmi 71 litr təşkil edir ki, bu da damardan kənar paylandığını göstərir.

Metabolizm

İnsanlarda vildaqliptinin xaric edilməsinin əsas yolu maddələr mübadiləsidir ki, bu da dozanın 69%-ni təşkil edir. Əsas metabolit (LAY 151) farmakoloji cəhətdən qeyri-aktivdir və dozanın 57%-ni təşkil edən siyano qrupunun hidroliz məhsuludur, ardınca amid hidroliz məhsulu (dozanın 4%-i) təşkil edir. DPP-4 nokaut siçovullarında in vivo tədqiqatlara əsasən, DPP 4 vildaqliptinin hidrolizində qismən iştirak edir. Vildaqliptin CYP₄₅₀ fermentləri tərəfindən heç bir dərəcədə metabolizə olunmur və müvafiq olaraq CYP₄₅₀ inhibitorları və/və ya induktorları olan bircə qəbul edilən dərmanlar vildaqliptinin metabolik klirensinə təsir göstərməməlidir. In vitro tədqiqatlar göstərmişdir ki, vildaqliptin CYP 450 fermentlərini inhibə etmir/induksiya etmir. Buna görə də, vildaqliptinin CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 və ya CYP 3A4/5

izoenzimləri ilə metabolizə olunan eyni vaxtda qəbul edilən dərmanların metabolik klirensinə təsir göstərməsi ehtimalı azdır.

Xaric olması

[¹⁴C]-vildaqliptinin daxilə qəbulundan sonra dozanın təxminən 85%-i sidiklə, 15%-i isə nəcislə xaric edilmişdir. Dəyişməmiş vildaqliptinin böyrəklərlə ifrazı peroral qəbul edilən dozanın 23%-ni təşkil etmişdir. Sağlam iştirakçılara venadaxili tətbiq edildikdən sonra vildaqliptinin ümumi plazma və böyrək klirensi müvafiq olaraq 41 və 13 L/saat təşkil edir. venadaxili tətbiqdən sonra orta yarımxaricolma dövrü təxminən 2 saatdır. Peroral tətbiq edildikdən sonra yarıxaricolma dövrü təxminən 3 saatdır.

Xəttilik/Qeyri-xəttilik

Vildaqliptinin C_{max} və plazma konsentrasiyası-zaman ayrıləri altındakı sahə (AUC) terapevtik doza aralığındakı dozaya nisbətdə təxminən artdı.

Pasiyent xarakteristikası

Cins

Geniş yaş diapazonunda və bədən kütləsi indeksində (BKİ) sağlam kişi və qadın iştirakçılar arasında vildaqliptinin farmakokinetikasında klinik cəhətdən əhəmiyyətli fərqlər yox idi.

Cins vildaqliptinin DPP-4 inhibisiyasına təsir göstərmir.

Yaş

Sağlam yaşlı insanlarda (≥ 70 yaş) vildaqliptinin ümumi təsiri (gündə bir dəfə 100 mq) 32%, plazmadakı maksimal konsentrasiyası isə gənc sağlam iştirakçılarla (18-40 yaş) müqayisədə 18% artmışdır. Bununla belə, bu dəyişikliklər klinik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilməmişdir.

Yaş, vildaqliptinin DPP-4 inhibisiyasına təsir göstərmir.

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələr

Yüngül, orta və ya ağır qaraciyər çatışmazlığı olan iştirakçılarda (Child-Puh sinfi A, C) vildaqliptinin təsirində klinik əhəmiyyətli dəyişikliklər ($\approx 30\%$ -dən az) müşahidə edilməmişdir.

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələr

Yüngül, orta və ya ağır böyrək çatışmazlığı olan iştirakçılarda vildaqliptinin sistemli təsiri artmışdır (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) və ümumi klirensi normal böyrək funksiyası olan iştirakçılarla müqayisədə azalmışdır.

Etnik qrup

Məhdud məlumatlar göstərir ki, irq vildaqliptinin farmakokinetikasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir.

Metformin

Sorulması

Metforminin daxilə qəbulundan sonra plazmadakı maksimal konsentrasiyaya (C_{max}) təxminən 2,5 saatdan sonra çatır. Sağlam insanlarda daxilə 500 mq dozada bir tablet şəklində qəbul edildikdə metforminin mütləq biomənimsənilməsi təxminən 50-60% təşkil edir. Dərmanın daxilə qəbulundan sonra nəcislə xaric olan sorulmamış fraksiya 20-30% təşkil etmişdir.

Daxilə qəbul edildikdən sonra metforminin sorulması zəngin və natamamdır. Metforminin sorulması kimi farmakokinetik parametrlərinin qeyri-xətti olduğu güman edilir. Metforminin standart dozalarda və rejimlərdə istifadəsi ilə tarazlıq plazma konsentrasiyası 24-48 saat ərzində əldə edilir və adətən 1 mkq/ml-dən azdır. Nəzarət edilən klinik tədqiqatlarda metforminin maksimal plazma səviyyələri (C_{max}) hətta maksimum dozalarda da 4 mkq/ml-dən çox olmamışdır.

Qida qəbulu metforminin dərəcəsini azaldır və sorulmasını bir qədər gecikdirir. 850 mq dozadan sonra maksimum qanda plazma konsentrasiyası 40% azaldı, AUC 25% azaldı və maksimum plazma konsentrasiyasına çatma vaxtı 35 dəqiqə artdı. Bu azalmanın klinik əhəmiyyəti müəyyən edilməmişdir.

Yayılması

Plazma zülalları ilə əlaqə cüzidir. Metformin eritrositlərdə paylanır. Orta paylanma həcmi (V_d) 63-276 litr arasında dəyişir.

Metabolizm

Metformin sidikdə dəyişməz şəkildə xaric olunur. İnsanlarda heç bir metabolit aşkar edilməmişdir.

Xaric olması

Metformin böyrəklər tərəfindən xaric edilir. Metforminin böyrək klirensi > 400 ml/dəq təşkil edir ki, bu da metforminin qlomerulyar filtrasiya və boru sekresiyasıyla xaric olunduğunu göstərir.

Dərmanın daxilə qəbulundan sonra görünən terminal yarımxaricolma dövrü təxminən 6,5 saatdır. Böyrək funksiyasının pozulması halında, böyrək klirensi kreatinin klirensi ilə mütənasib olaraq azalır və beləliklə, yarımxaricolma dövrü artır, bu da metforminin plazma səviyyəsinin artmasına səbəb olur.

İstifadəsinə göstərişlər

Qlipvilo Met preparatı, 2-ci tip diabetli yetkin xəstələrdə qlikemik nəzarəti yaxşılaşdırmaq üçün pəhriz və idmana əlavə olaraq göstərilir:

- metformin hidroxlorid monoterapiyası fonunda kifayət qədər nəzarəti olmayan xəstələrdə;
- artıq ayrı-ayrı tabletlər şəklində vildaqliptin və metformin hidroxlorid kombinasiyası ilə müalicə alan xəstələrdə;
- şəkərli diabetin müalicəsi üçün digər dərmanlarla, o cümlədən insulinlə birlikdə, adekvat qlikemik nəzarət olmadıqda.

Əks göstərişlər

Aktiv maddələrə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.

Hər hansı bir kəskin metabolik asidoz (məsələn, laktoasidoz, diabetik ketoasidoz).

Diabetik prekoma.

Ağır böyrək çatışmazlığı (QFD < 30 ml/dəq).

Böyrək funksiyasını potensial dəyişdirən kəskin şərtlər, məsələn:

- susuzlaşdırılma,
- ağır infeksiyalar,
- şok,
- tərkibində yod olan kontrast maddələrin damardaxili yeridilməsi.

Toxuma hipoksiyasına səbəb ola bilən kəskin və ya xroniki xəstəliklər, məsələn:

- ürək və ya tənəffüs çatışmazlığı,
- yeni keçirilmiş miokard infarktı,
- şok.

Qaraciyər funksiyasının pozulması.

Kəskin alkoqol intoksikasiyası, alkoqolizm.

Ana südü ilə qidalanma dövrü.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Ümumi məlumat

Qlipvilo Met insulinə ehtiyacı olan xəstələrdə insulini əvəz etmir və 1-ci tip diabetli xəstələrdə istifadə edilməməlidir.

Laktoasidoz

Çox nadir, lakin ciddi metabolik bir ağırlaşma olan laktoasidoz ən çox böyrək funksiyasının, kardiorespirator xəstəliklərin və ya sepsisin ciddi şəkildə pisləşməsi ilə baş verir. Metforminin toplanması böyrək funksiyasının kəskin pisləşməsi ilə baş verir ki, bu da laktoasidozun inkişaf riskini artırır.

Susuzlaşdırılma halında (ağır ishal və ya qusma, qızdırma və ya maye qəbulunun azalması) metformin müvəqqəti olaraq dayandırılmalıdır; həkimə müraciət etmək tövsiyə olunur.

Metformin qəbul edən xəstələr böyrək funksiyasını ciddi şəkildə poza bilən dərmanlar (məsələn, antihipertenziv dərmanlar, diuretiklər və qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar (QSİƏP)) təyin edərkən ehtiyatlı olmalıdırlar. Laktoasidozun inkişafı üçün digər risk faktorları həddindən artıq spirtli içki qəbulu, qaraciyər çatışmazlığı, zəif idarə olunan şəkərli diabet, ketoz, uzun müddətli oruc və hipoksiya ilə əlaqəli hər hansı bir vəziyyət, həmçinin laktoasidozun inkişafına səbəb ola biləcək dərmanların eyni vaxtda istifadəsidir.

Xəstələr və/və ya ona qulluq edən şəxslər laktoasidozun inkişaf riski barədə məlumatlandırılmalıdırlar. Laktoasidoz, asidotik təngnəfəslik, qarın ağrısı, əzələ spazmları, asteniya və hipotermiya, sonra isə koma ilə xarakterizə olunur. Asidoz əlamətlərindən şübhələnilirsinizsə, xəstə metformini qəbul etməyi dayandırmalı və dərhal həkimə müraciət etməlidir. Diaqnostik laboratoriya nəticələri qan pH-nin azalması (< 7.35), plazma laktat səviyyəsinin artması (>5mmol/l), anion çatışmazlığı və laktat/piruvat nisbətinin artmasıdır.

Yod tərkibli kontrast maddələrin tətbiqi

Yod tərkibli kontrast maddələrin damardaxili tətbiqi kontrast agentin yaratdığı nefropatiyanın inkişafına səbəb ola bilər ki, bu da metforminin yığılmasına və laktoasidoz riskinin artmasına səbəb olur. Metforminin qəbulu görüntülmə proseduradan əvvəl və prosedur zamanı dayandırılmalı və böyrək funksiyası yenidən qiymətləndirilərək stabil olduğu aşkar edilərək proseduradan ən azı 48 saat sonra bərpa edilməməlidir.

Böyrəklərin funksiyası

Müalicəyə başlamazdan əvvəl və sonra mütəmadi olaraq QFD qiymətləndirilməlidir.

Metformin QFD < 30 ml/dəq olan xəstələrdə əks göstərişdir; böyrək funksiyasını dəyişdirə bilən hallar olduqda metforminin qəbulu müvəqqəti dayandırılmalıdır.

Böyrək funksiyasına təsir göstərə bilən, əhəmiyyətli hemodinamik dəyişikliklərə səbəb ola bilən və ya böyrək daşınmasını maneə törədən və metforminin sistemli təsirini artıran eyni vaxtda istifadə edilən dərmanlar ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələr

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələr, o cümlədən müalicədən əvvəl ALT və ya AST səviyyəsi NYH-dən 3 dəfə çox olan xəstələr Qlipvilo Met qəbul etməməlidirlər.

Qaraciyər fermentlərinin fəaliyyətinin monitorinqi

Vildaqliptin ilə nadir hallarda qaraciyər disfunksiyası (hepatit də daxil olmaqla) bildirilmişdir. Bu hallarda xəstələrdə ümumiyyətlə heç bir simptom və ya klinik nəticələr yox idi və müalicə dayandırıldıqdan sonra qaraciyər funksiya testləri (QFT) normala qayıtdı. Xəstənin ilkin dəyərlərini əldə etmək üçün Qlipvilo Met ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl qaraciyər funksiyası testləri aparılmalıdır. Qlipvilo Met ilə müalicə zamanı qaraciyər funksiyasına birinci il ərzində üç aylıq fasilələrlə və sonradan vaxtaşırı nəzarət edilməlidir. Transaminaza səviyyəsi yüksəlmiş xəstələr nəticələri təsdiqləmək üçün ikinci qaraciyər funksiyası testi ilə izlənilməlidir və bundan sonra göstərici(lər) normallaşana qədər qaraciyər funksiyası testləri mütəmadi olaraq aparılmalıdır. AST və ya ALT 3xNYH və ya daha çox səviyyələrdə artım davam edərsə, Qlipvilo Met ilə müalicəni dayandırmaq tövsiyə olunur. Sarılıq və ya qaraciyər funksiyasının pozulmasını göstərən digər əlamətlər inkişaf etdirən xəstələr Qlipvilo Met qəbul etməyi dayandırmalıdırlar.

Qlipvilo Met ilə müalicə dayandırıldıqdan və QFD normallaşdıqdan sonra Qlipvilo Met ilə terapiya bərpa edilməməlidir.

Dəri pozğunluqları

Vildaqliptin ilə aparılan klinikadan əvvəlki toksikoloji tədqiqatlarda meymunların ətraflarında qabarcıq və xoralar da daxil olmaqla dəri lezyonları bildirilmişdir. Klinik sınaqlarda dəri lezyonlarının tezliyi artmasa da, diabetik dəri ağırqlaşmaları olan xəstələrin müalicəsində təcrübə məhdu idi. Bundan əlavə, qeydiyyatdan sonrakı dövrdə dəri bullyoz və eksfoliativ xoralar ilə bağlı məlumatlar daxil olmuşdur. Buna görə də, diabet xəstəsinin adi qayğısına uyğun olaraq, qabarcıq yaranması və ya xora kimi dəri xəstəliklərinin müşahidəsi tövsiyə olunur.

Kəskin pankreatit

Vildaqliptinin istifadəsi kəskin pankreatitin inkişaf riski ilə əlaqələndirilir. Xəstələrə kəskin pankreatitin xarakterik simptomları barədə məlumat verilməlidir.

Pankreatit şübhəsi varsa, vildaqliptinin qəbulu dayandırılmalıdır; kəskin pankreatit təsdiqlənsə, təkrar vildaqliptin verilməməlidir. Dərman kəskin pankreatit tarixi olan xəstələrə ehtiyatla təyin edilir.

Hipoqlikemiya

Sulfonil törəmələri preparatlarının hipoglikemiyaya səbəb olduğu bilinir. Vildaqliptini sulfonil törəmələri preparatları ilə birlikdə qəbul edən xəstələrdə hipoglikemiya inkişaf edə bilər. Buna görə də, sulfonil törəmələri aşağı dozası hipoglikemiya riskini azalda bilər.

Cərrahi müdaxilə

Metformin ümumi, spinal və ya epidural anesteziya altında əməliyyat zamanı dayandırılmalıdır. Müalicə əməliyyatdan və ya peroral qida qəbulunun bərpasından 48 saat sonra və böyrək funksiyasının yenidən qiymətləndirilməsi və stabil olması şərti ilə bərpa oluna bilər.

Natrium

Bu dərmanın bir tabletində 1 mmol-dan (23 mq) az natrium var, yəni demək olar ki, natrium yoxdur.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Qlipvilo Met dərman vasitəsinin qarşılıqlı təsirinə dair rəsmi tədqiqatlar aparılmamışdır. Aşağıdakı ifadələr dərmanın fərdi aktiv maddələri haqqında mövcud məlumatları əks etdirir.

Vildaqliptin

Vildaqliptinin birgə qəbul edilən digər dərmanlarla qarşılıqlı təsir potensialı aşağıdır. Vildaqliptin sitoxrom P(CYP)450 fermenti üçün substrat olmadığından və CYP450 fermentlərini inhibə etmədiyindən və ya induksiya etmədiyindən, bu fermentlərin substratları, inhibitorları və ya induktorları olan aktiv maddələrlə qarşılıqlı əlaqə ehtimalı azdır.

Pioqlitazon, metformin və qliburidin vildaqliptin ilə birlikdə peroral qəbul üçün diabet əleyhinə vasitələrlə aparılan klinik tədqiqatların nəticələri xəstələrin hədəf qrupunda klinik cəhətdən əhəmiyyətli farmakokinetik qarşılıqlı təsir göstərməmişdir.

Sağlam iştirakçılarda diqoksin (P-qlikoprotein substratı) və varfarin (CYP2C9 izoenzim substratı) ilə dərman qarşılıqlı təsirinin tədqiqatları vildaqliptin ilə eyni vaxtda istifadə edildikdən sonra klinik əhəmiyyətli farmakokinetik qarşılıqlı təsirləri aşkar etməmişdir.

Sağlam insanlarda amlodipin, ramipril, valsartan və simvastatin ilə qarşılıqlı təsir tədqiqatları aparılmışdır. Bu tədqiqatlarda vildaqliptinin eyni vaxtda qəbulundan sonra heç bir klinik əhəmiyyətli farmakokinetik qarşılıqlı təsir müşahidə edilməmişdir. Lakin bu, hədəf populyasiyada müəyyən edilməmişdir.

AÇF inhibitorları ilə birləşmə

AÇF inhibitorlarını eyni vaxtda qəbul edən xəstələrdə angionevrotik ödem riski arta bilər.

Digər peroral qəbul edilən diabet əleyhinə vasitələrdə olduğu kimi tiazidlər, kortikosteroidlər, tiroid dərmanları və simpatomimetiklər də daxil olmaqla bəzi dərmanların qəbulu zamanı vildaqliptinin hipoqlikemik təsirini azalması mümkündür.

Metformin

Dərmanı aşağıdakı maddələrlə birlikdə istifadə etmək tövsiyə edilmir

Alkoqol

Alkoqol intoksikasiyası, xüsusilə aclıq, qidalanma və qaraciyər funksiyasının pozulması hallarında laktoasidozun inkişaf riskinin artması ilə əlaqələndirilir.

Yod tərkibli kontrast maddələr

Metformin görüntüləmə prosedurundan əvvəl və proses zamanı dayandırılmalı və ən azı prosedurdan sonrakı 48 saat ərzində bərpa edilməməlidir lakin, böyrək funksiyası yenidən qiymətləndirilməli və sabit olduğu müəyyən edilməlidir.

İstifadəsi üçün xüsusi təlimat tələb edən birləşmələr

Bəzi dərmanlar böyrək funksiyasına mənfi təsir göstərə bilər ki, bu da laktoasidoz riskini artırır bilər, məsələn, QSİÖP, o cümlədən selektiv siklooksigenaza (SOG II) inhibitorları, AÇF inhibitorları, angiotenzin II reseptor antaqonistləri və diuretiklər, xüsusən də ilgək diuretikləri. Terapiyanın başlanğıcında və ya bu cür dərmanları metforminlə birlikdə istifadə edərkən böyrək funksiyasının diqqətlə monitorinqi lazımdır.

Kortikosteroidlər, β_2 -aqonistlər və diuretiklər endogen hiperqlikemik aktivliyə malikdirlər. Xəstə məlumatlandırılmalı və xüsusilə müalicənin başlanğıcında qanda qlükoza səviyyəsinin daha tez-tez monitorinqi aparılmalıdır. Lazım gələrsə, eyni vaxtda terapiya zamanı və onun dayandırılmasından sonra Qlipvilo Met dozasının tənzimlənməsi tələb oluna bilər.

AÇF inhibitorları qanda qlükoza səviyyəsini aşağı sala bilər. Lazım gələrsə, antihiperqlikemik preparatın dozası başqa bir dərmanla müalicə zamanı və onun ləğvindən sonra tənzimlənməlidir.

Metforminin ifrazında iştirak edən ümumi böyrək boru nəqliyyat sisteminə təsir edən dərmanların eyni vaxtda istifadəsi metforminin (məsələn, 2-ci tip üzvi kation daşıyıcıları [OCT2]/ranolazin, vandetanib, doluteqravir və simetid kimi müxtəlif dərman və toksinlərin [MATE] ekstruziya inhibitorları) sistemli təsirini artırır bilər.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Hamiləlik dövründə Qlipvilo Met dərmanının istifadəsi ilə bağlı kifayət qədər məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda vildaqliptinin yüksək dozalarında reproduktiv toksiklik qeyd edilmişdir. Metforminin istifadəsi ilə heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda reproduktiv toksiklik müşahidə edilməmişdir. Vildaqliptin və metformin ilə aparılan heyvan tədqiqatlarında heç bir teratogenlik əlamətləri aşkar edilməmişdir, lakin ananın orqanizmi üçün zərərli dozalarda

fetotoksiklik qeyd edilmişdir. İnsanlar üçün potensial risk məlum deyil. Qlipvilo Met preparatı hamiləlik dövründə istifadəsi olunmamalıdır.

Laktasiya

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar metformin və vildaqliptinin südə ifraz olunduğunu göstərdi. Vildaqliptinin ana südü ilə xaric olub-olmadığı bilinmir, lakin metforminin az miqdarda ana südünə keçdiyi məlumdur. Yenidoğulmuşlarda metforminlə əlaqəli hipoqlikemiyanın potensial riski və insanlarda vildaqliptinin istifadəsi ilə bağlı məlumatların olmaması səbəbindən Qlipvilo Met laktasiya zamanı istifadə edilməməlidir.

Fertillik

Qlipvilo Met preparatının insan məhsuldarlığına təsiri ilə bağlı tədqiqatlar aparılmamışdır.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri
Dərmanın avtomobil və mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri ilə bağlı tədqiqatlar aparılmamışdır. Müalicəyə mənfi reaksiya olaraq başgicəllənmə ilə qarşılaşa bilən xəstələr avtomobil idarəetməkdən və mexanizmlərlə işləməkdən çəkinməlidirlər.

İstifadə qaydası və dozalar

Dozalama

Normal böyrək funksiyası olan böyüklər ($QFD \geq 90$ ml/dəq)

Qlipvilo Met ilə hipoqlikemik terapiyanın dozası, mövcud terapiyaya, terapiyanın effektivliyinə və xəstənin dözümlülüyünə əsaslanaraq fərdi olaraq seçilməlidir, lakin vildaqliptinin tövsiyə olunan maksimum gündəlik dozası 100 mq-dan çox olmamalıdır. Qlipvilo Met qəbulu gündə 2 dəfə 50 mq/850 mq və ya 50 mq/1000 mq tabletlərlə, bir tablet səhər, digəri axşam saatlarında başlanıla bilər.

- Maksimal dozada metforminin monoterapiyası fonunda adekvat nəzarətə nail olmayan xəstələr: Qlipvilo Met preparatının başlanğıc dozasına gündə iki dəfə 50 mq vildaqliptin (ümumi gündəlik doza 100 mq) və artıq qəbul edilmiş dozada metformin daxil edilməlidir.
- Ayrı-ayrı tablet şəklində vildaqliptin və metformin ilə kombinasiya terapiyasından keçid edən xəstələr: Qlipvilo Met preparatının qəbulu artıq ayrıca qəbul edilən vildaqliptin və metforminin dozalarına ekvivalent doza ilə başlamalıdır.
- Metformin və sulfonil törəmələri ilə iki komponentli kombinasiya terapiyası fonunda adekvat nəzarətə nail olmayan xəstələr:

Qlipvilo Met preparatının dozalarına gündə iki dəfə 50 mq vildaqliptin (ümumi gündəlik doza 100 mq) və artıq qəbul edilmiş dozaya oxşar dozada metformin daxil edilməlidir. Qlipvilo Met preparatını sulfonil törəmələri ilə birlikdə istifadə edildikdə, hipoqlikemiya riskini azaltmaq üçün sulfonil törəmələrinin daha aşağı dozası nəzərdə tutula bilər.

- Maksimal dozada insulin və metformin ilə iki komponentli kombinasiya terapiyası fonunda adekvat nəzarətə nail olmayan xəstələr:

Qlipvilo Met dozasına gündə iki dəfə 50 mq vildaqliptin (ümumi gündəlik doza 100 mq) və artıq qəbul edilmiş dozaya oxşar dozada metformin daxil edilməlidir.

Tiazolidinedion ilə birlikdə daxilə qəbul üçün üçlü terapiya kimi vildaqliptin və metforminin təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir.

Xüsusi xəstə qrupları

Yaşlı xəstələr (≥ 65 yaş)

Metformin böyrək tərəfindən xaric edildiyindən və yaşlı xəstələrdə böyrək funksiyasının azalması tendensiyası olduğundan, Qlipvilo Met ilə terapiya zamanı yaşlı xəstələrdə böyrək funksiyası mütəmadi olaraq izlənməlidir.

Böyrək funksiyası pozulmuş xəstələr

Metformin tərkibli məhsullarla müalicəyə başlamazdan əvvəl və bundan sonra ən azı ildə bir dəfə QFD qiymətləndirilməlidir. Böyrək çatışmazlığının daha da irəliləməsi riski yüksək olan xəstələrdə və yaşlı xəstələrdə böyrək funksiyası daha tez-tez, məsələn, hər 3-6 aydan bir qiymətləndirilməlidir. Metforminin maksimal gündəlik dozasını 2-3 gündəlik dozaya bölmək məsləhətdir. $QFD < 60$ ml/dəq olan xəstələrdə metformin təyin etməzdən əvvəl laktoasidozun inkişaf riskini artırma bilən amillər nəzərə alınmalıdır.

Qlipvilo Met-in tələb olunan dozası mövcud deyilsə, sabit dozalarla birləşmə əvəzinə tək monokomponentlərdən istifadə etmək tövsiyə olunur.

QFD, ml/dəq	Metformin	Vildaqliptin
60-89	Maksimal gündəlik doza 3000 mq-dır. Böyrək funksiyasının azalması səbəbindən dozanın azaldılması nəzərdən keçirilə bilər.	Dəyişməz doza
45-59	Maksimal gündəlik doza 2000 mq-dır. İlk doza maksimal dozanın yarısından çox deyil.	Maksimal gündəlik doza 50 mq-dır.
30-44	Maksimal gündəlik doza 1000 mq-dır. İlk doza maksimal dozanın yarısından çox deyil.	
< 30	Metformin əks göstərişdir.	

Qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələr

Qlipvilo Met qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə, o cümlədən müalicədən əvvəl alaninaminotransferaza (ALT) və ya aspartataminotransferaza (AST) səviyyələri normanın yuxarı həddindən (NYH) 3 dəfə çox olan xəstələrdə istifadə edilməməlidir.

Uşaqlar

Qlipvilo Met-in uşaqlarda və yeniyetmələrdə (<18 yaş) istifadəsi tövsiyə edilmir. Uşaqlarda və yeniyetmələrdə (<18 yaş) Qlipvilo Met-in təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir. Məlumat yoxdur.

İstifadə qaydası

Daxilə.

Qlipvilo Met-in yemək zamanı və ya dərhal sonra qəbulu metformin terapiyası ilə əlaqəli mədə-bağırsaq simptomlarını azalda bilər.

Əlavə təsirləri

Təhlükəsizlik profilinin xülasəsi

Təhlükəsizliyə dair məlumatlar randomizə edilmiş plasebo-nəzarətli sınaqlarda vildaqliptin/metforminə məruz qalmış cəmi 6197 xəstədən əldə edilmişdir. Bu xəstələrdən 3698 xəstə vildaqliptin/metformin, 2499 xəstə isə plasebo/metformin qəbul etmişdir.

Vildaqliptin/metformin kombinasiyası ilə heç bir terapeutik klinik sınaq aparılmamışdır. Bununla belə, vildaqliptin/metformin kombinasiyasının vildaqliptin və metforminin birgə tətbiqi ilə bioekvivalentliyi nümayiş etdirilmişdir.

Əlavə təsirlərin əksəriyyəti yüngül və keçici olub, müalicənin dayandırılmasını tələb etmir. Əlavə təsirlər ilə yaş, etnik mənsubiyyət, məruzqalma müddəti və ya gündəlik doza arasında heç bir əlaqə aşkar edilməmişdir. Vildaqliptin istifadəsi pankreatitin inkişaf riski ilə əlaqələndirilir. Metforminin istifadəsindən sonra, xüsusən də əsas böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə laktiasidoz bildirilmişdir.

Əlavə təsirlərin cədvəlli siyahısı

İkqat kor tədqiqatlarda monoterapiya və əlavə terapiya kimi vildaqliptin qəbul edən xəstələrdə bildirilən əlavə təsirlər sistem orqan sinfi və mütləq tezliyi ilə aşağıda verilmişdir. Tezliklər çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nadir hallarda ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); bəzən ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$); çox nadir hallarda ($< 1/10000$), tezliyi məlum deyil (mövcud məlumatlar əsasında qiymətləndirilə bilməz) kimi müəyyən edilir; Hər bir tezlik qrupu daxilində əlavə təsirlər azalan ciddilik sırası ilə təqdim olunur.

Cədvəl 1. Vildaqliptin və metformini (monokomponentlər və ya sabit dozanın birləşməsi şəklində) və ya digər antidiabetik müalicələrlə birlikdə qəbul edən xəstələrdə, klinik sınaqlarda və marketinqdən sonrakı təcrübədə bildirilmiş əlavə təsirlər.

Sistem orqan sinfi - əlavə təsirlər	Tezlik
<i>İnfeksiyalar və invaziyalar</i>	
Yuxarı tənəffüs yollarının infeksiyası	Çox tez-tez
Burun-udlağın selikli qişasının iltihabı	Çox tez-tez
<i>Maddələr mübadiləsi və qidalanma pozğunluqları</i>	
Hipoqlikemiya	Tez-tez
İştahasızlıq	Tez-tez
B ₁₂ vitamininin sorulmasının azalması və laktoasidoz	Çox nadir*
<i>Sinir sisteminin pozuntuları</i>	
Başgicəllənmə	Çox tez-tez

Baş ağrısı	Çox tez-tez
Titrəmə	Çox tez-tez
Metallik dad	Tez-tez
<i>Mədə-bağırsaq pozuntuları</i>	
Qusma	Çox tez-tez
İshal	Çox tez-tez
Ürəkbulanma	Çox tez-tez
Qastroezofagit reflüks xəstəliyi	Çox tez-tez
Köp	Çox tez-tez
Qəbizlik	Çox tez-tez
Qarında, o cümlədən üst hissədə ağrı	Çox tez-tez
Pankreatit	Tez-tez
<i>Hepatobiliyar pozuntular</i>	
Hepatit	Tez-tez
<i>Dərinin və dərialtı toxumaların pozuntuları</i>	
Hiperhidroz	Çox tez-tez
Qaşınma	Çox tez-tez
Səpgi	Çox tez-tez
Dermatit	Çox tez-tez
Eritema	Tez-tez
Övrə	Tez-tez
Eksfoliativ və bullyoz dəri lezyonları, o cümlədən bullyoz pemfiqoid	Tezliyi məlum deyil [†]
Dəri vaskuliti	Tezliyi məlum deyil [†]
<i>Skelet əzələ- sistemi və birləşdirici toxuma pozuntuları</i>	
Artralgiya	Çox tez-tez
Mialgiya	Tez-tez
<i>Ümumi pozuntular və yeridilmə yerinin vəziyyəti</i>	
Asteniya	Çox tez-tez
Yorğunluq	Tez-tez
Üşümə	Tez-tez
Periferik ödem	Tez-tez
<i>Araşdırmalar</i>	
Anormal qaraciyər funksiyası testləri	Tez-tez
* Sabit dozalarda vildaqliptin + metformin kombinasiyasını qəbul edən xəstələrdə monoterapiya kimi metformini qəbul edən xəstələrdə bildirilmiş əlavə təsirlər müşahidə edilməmişdir. Əlavə məlumat üçün metforminin məhsul xüsusiyyətlərinin xülasəsinə baxın.	
[†] Marketingdən sonrakı təcrübə əsasında.	

Seçilmiş əlavə təsirlərin təsviri

Vildaqliptin

Qaraciyər çatışmazlığı

Vildaqliptinin istifadəsi ilə nadir hallarda qaraciyər disfunksiyası (hepatit də daxil olmaqla) bildirilmişdir. Bu hallarda xəstələr ümumiyyətlə simptomuz olub, klinik nəticələrə səbəb olmayıb və müalicə dayandırıldıqdan sonra qaraciyər funksiyası normallaşıb. 24 həftəyə qədər monoterapiya və əlavə terapiyanın idarə olunan tədqiqatlarının məlumatlarında ALT və ya AST $\geq 3 \times$ ULN tezliyi (ən azı 2 ardıcıl ölçmədə və ya müalicənin sonunda olduğu kimi təsnif edilir) gündə bir dəfə 50 mq vildaqliptinin qəbulu üçün 0,2%, 0,3% və 0,2% təşkil etmişdir vildaqliptin 50 mq gündə iki dəfə və müvafiq olaraq bütün müqayisələr. Transaminazalarda bu yüksəlmələr ümumiyyətlə simptomuz, qeyri-proqressiv xarakter daşıyır və xolestaz və ya sarılıq ilə əlaqəli deyildir.

Angionevrotik ödem

Nəzarət qrupunda olduğu kimi eyni tezlikdə vildaqliptinin istifadəsi ilə nadir hallarda angionevrotik ödem halları bildirilmişdir. Vildaqliptinin AÇF inhibitoru ilə birlikdə istifadəsi hallarının daha yüksək nisbəti bildirilmişdir. Əksər əlavə təsirlər mülayim dərəcədə olub və vildaqliptinlə davamlı müalicə ilə aradan qalxıb.

Hipoqlikemiya

Hipoqlikemiya aktiv komparator və ya plasebo (0,2%) ilə monoterapiyanın müqayisəli nəzarətli sınaqlarında monoterapiya kimi vildaqliptinlə (0,4%) nadir idi. Ağır və ya ciddi hipoglikemiya halları bildirilməmişdir. Metforminə əlavə olaraq istifadə edildikdə, hipoglikemiya vildaqliptin

qəbul edən xəstələrin 1%-də və plasebo ilə müalicə olunan xəstələrin 0,4%-də baş verdi. Pioqlitazonun əlavə edilməsi ilə hipoxlikemiya vildaqliptin qəbul edən xəstələrin 0,6%-də və plasebo ilə müalicə olunan xəstələrin 1,9%-ində baş verdi. Sulfanil törəmələri preparatının əlavə edilməsi ilə hipoxlikemiya vildaqliptinlə müalicə olunan xəstələrin 1,2%-də və plasebo ilə müalicə olunan xəstələrin 0,6%-də inkişaf etmişdir. Sulfanil törəmələri və metforminin əlavə edilməsi ilə hipoxlikemiya vildaqliptin qəbul edən xəstələrin 5,1%-ində və plasebo ilə müalicə olunan xəstələrin 1,9%-ində baş verdi. Vildaqliptini insulinlə birlikdə qəbul edən xəstələrdə hipoxlikemiyanın tezliyi vildaqliptin üçün 14%, plasebo üçün isə 16% təşkil etmişdir.

Metformin

B12 vitamininin sorulmasının azalması

Uzun müddət metforminlə müalicə olunan xəstələrdə çox nadir hallarda B₁₂ vitamininin sorulmasında azalma, qan zərdabı səviyyələrində azalma müşahidə edilmişdir. Əgər xəstə meqaloblastik anemiya ilə müraciət edərsə, belə bir etiologiyanın nəzərdən keçirilməsi tövsiyə olunur.

Qaraciyər funksiyası

Metforminin dayandırılması ilə həll olunan qaraciyər funksiyası testində anormallıqların və ya hepatitin təcrid olunmuş halları bildirilmişdir.

Mədə-bağırsaq pozuntuları

Mədə-bağırsaq traktından əlavə təsirlər ən çox terapiyanın başlanğıcında baş verir və əksər hallarda öz-özünə yox olur. Onların qarşısını almaq üçün metformini yemək zamanı və ya ondan sonra gündəlik 2 dozada qəbul etmək məsləhət görülür. Dozanın yavaş-yavaş artması da mədə-bağırsaq sistemi tərəfindən keçiriciliyə yaxşı təsir edə bilər.

Doza həddinin aşılması

Qlipvilo Met ilə doza həddinin aşılmasına dair məlumat yoxdur.

Vildaqliptin

Vildaqliptinin doza həddinin aşılması haqqında məlumat məhduddur.

Simptomları

Vildaqliptinin doza həddinin aşılması ehtimal olunan simptomları haqqında məlumat 10 gün ərzində vildaqliptini qəbul edən sağlam iştirakçılar arasında dozanın artırılması tədqiqatından götürülüb. 400 mq qəbul edərkən, əzələ ağrısının üç halı və təcrid olunmuş yüngül və keçici paresteziya, atəş, ödem və lipaza səviyyələrində müvəqqəti artım qeyd edildi. 600 mq dozada bir xəstədə ayaqların və əllərin şişməsi, həmçinin kreatin fosfokinaza (KFK), AST, C-reaktiv protein (CRP) və mioqlobinin səviyyəsinin artması müşahidə edildi. Digər üç xəstədə ayaq ödemi olub, iki halda paresteziya müşahidə olunub. Dərmanın dayandırılmasından sonra bütün simptomlar və laboratoriya anomaliyaları kortəbii şəkildə yox oldu.

Metformin

Metforminin həddindən artıq dozası (və ya laktik asidozun inkişaf riskinin olması) təcili tibbi yardım və xəstəxanada müalicə tələb edən laktik asidozun inkişafına səbəb ola bilər.

Müalicəsi

Metforminin xaric edilməsinin ən təsirli üsulu hemodializdir. Bununla belə, vildaqliptin hemodializ yolu ilə bədənədən çıxarıla bilməz, lakin onun əsas hidrolitik metaboliti (LAY 151) çıxarıla bilər. Baxım terapiyası tövsiyə olunur.

Buraxılış forması

10 tablet OPA/Alüminium/PVC/Alüminium blisterdə. 3 və ya 6 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlama şəraiti

30°C temperaturdan yüksək olmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Rütubətdən qorumaq üçün orijinal qablaşdırmada saxlayın.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra dərmanı istifadə etməyin.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı/Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

KRKA d.d., Novo mesto, Slovenia.

KRKA, d.d., Novo mesto, Smarjeska c. 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Azərbaycanda nümayəndəlik

Xocalı prospekti 55, AGA Biznes Mərkəzi.

Tel.: (+99412) 464 40 22/23; (+99450) 264 29 27.