ЛП-№(005504)-(РГ-RU) от 25.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вилдаглиптин + метформин.

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 500 мг метформина (в виде метформина гидрохлорида).

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 850 мг метформина (в виде метформина гидрохлорида).

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 1000 мг метформина (в виде метформина гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или белого с сероватым оттенком цвета.

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или белого с сероватым оттенком цвета.

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или белого с сероватым оттенком цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ВЕЛГИМЕТ показан к применению у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в возрасте старше 18 лет в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями:

- при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
- у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов;
- в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производным сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;
- в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии;
- в качестве начальной терапии у пациентов с СД2 при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования препарата ВЕЛГИМЕТ следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости терапии. При применении препарата ВЕЛГИМЕТ не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Рекомендуемую начальную дозу препарата ВЕЛГИМЕТ следует подбирать, учитывая длительность течения сахарного диабета (СД) и показатели гликемии, состояние пациента и уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином.

В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее. Не рекомендуется прием двойной дозы препарата в течение 1 суток.

Начальная доза препарата ВЕЛГИМЕТ при неэффективности монотерапии вилдаглиптином

Терапию препаратом ВЕЛГИМЕТ можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг + 500 мг 2 раза в сутки; после оценки терапевтического эффекта дозу можно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

постепенно увеличивать.

Начальная доза препарата ВЕЛГИМЕТ при неэффективности монотерапии метформином

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, терапию препаратом ВЕЛГИМЕТ можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

Начальная доза препарата ВЕЛГИМЕТ у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток

В зависимости от уже принимаемых доз вилдаглиптина или метформина, терапию препаратом ВЕЛГИМЕТ следует начинать с таблетки, максимально близкой по дозировке к существующему лечению, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг и корректировать дозу в зависимости от эффективности.

Стартовая доза препарата ВЕЛГИМЕТ в качестве начальной терапии у пациентов с СД2 при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений

В качестве стартовой терапии препарат ВЕЛГИМЕТ следует применять в начальной дозе 50 мг + 500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно увеличивать дозу до 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

Комбинированная терапия препаратом ВЕЛГИМЕТ и производным сульфонилмочевины или инсулином

Доза препарата ВЕЛГИМЕТ рассчитывается, исходя из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается нарушение функции почек, дозу препарата ВЕЛГИМЕТ у данных пациентов следует корректировать, основываясь на показателях функции почек. При применении препарата у пациентов старше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Перед началом терапии метформинсодержащими препаратами (такими как ВЕЛГИМЕТ) следует определить скорость клубочковой фильтрации (СКФ), далее следует контролировать данный показатель не реже 1 раза в год. У пациентов с риском ухудшения уже существующего нарушения функции почек, а также у пожилых пациентов, функцию

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

почек следует контролировать чаще, например, каждые 3–6 месяцев.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м^2) препарат следует принимать по 1 таблетке в дозе 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки; у пациентов с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м^2 начальная доза препарата ВЕЛГИМЕТ - по 1 таблетке в дозе 50 мг + 500 мг или 50 мг + 850 мг, суточная доза препарата не должна превышать 50 мг + 1000 мг – 1 раз в сутки. У пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 перед началом терапии метформинсодержащими препаратами (такими как ВЕЛГИМЕТ) следует оценить факторы, способствующие увеличению риска развития лактоацидоза. У пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 применение препарата ВЕЛГИМЕТ противопоказано, что обусловлено наличием метформина в составе препарата.

В зависимости от текущего состояния функции почек следует соблюдать следующие рекомендации по дозировке действующих веществ препарата:

СКФ, мл/мин/1,73 м^2	Метформин	Вилдаглиптин
60–89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. При ухудшении функции почек на фоне применения следует рассмотреть возможность уменьшения дозы.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
45–59	Начальная доза не должна превышать 1000 мг, максимальная суточная доза составляет 2000 мг.	Максимальная суточная доза составляет 50 мг.
30–44	Начальная доза не должна превышать 500 мг, максимальная суточная доза составляет 1000 мг.	
< 30	Применение противопоказано	

Если необходимая доза для одного из 2-х действующих веществ недоступна при применении препарата ВЕЛГИМЕТ, вместо комбинированного препарата следует использовать два отдельных монопрепарата вилдаглиптина и метформина.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата ВЕЛГИМЕТ не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 и более раз выше верхней границы нормы (ВГН) до начала лечения.

Дети

Фармакокинетика метформина у детей в возрасте не менее 10 лет не изучалась

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Поскольку безопасность и эффективность препарата ВЕЛГИМЕТ у детей и подростков младше 18 лет не изучена, применение препарата противопоказано у данной категории пациентов.

Способ применения

Принимают внутрь. Для уменьшения выраженности нежелательных реакций (НР) со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина, препарат ВЕЛГИМЕТ принимают во время еды.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к вилдаглиптину или метформину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

– Почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2.

– Острые состояния с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания).

– Клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда).

– Нарушения функции печени, включая пациентов с повышенной активностью «печеночных» ферментов (АЛТ или АСТ ≥ 3×ВГН). Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одной из НР при применении метформина, препарат ВЕЛГИМЕТ не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.

– Диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома. Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией.

– Лактоацидоз, в том числе, в анамнезе.

– Прием препарата в течение 48 часов до и не менее 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества.

– Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

инсулинотерапии.

– Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
– Сахарный диабет 1 типа.
– Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
– Соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
– Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков до 18 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат ВЕЛГИМЕТ применяется с осторожностью:

– у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе;
– у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, в связи с повышенным риском развития у них лактоацидоза;
– у пациентов с почечной недостаточностью с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2.

У пациентов, получающих лечение инсулином, препарат ВЕЛГИМЕТ не может заменить инсулинотерапию. Препарат ВЕЛГИМЕТ не следует применять для лечения СД 1 типа или диабетического кетоацидоза.

Вилдаглиптин

Нарушение функции печени

Применение комбинации вилдаглиптин + метформин не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением активности АЛТ или АСТ ≥ 3×ВГН до начала терапии.

При применении вилдаглиптина зарегистрированы редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит). Эти случаи, как правило, были бессимптомными, без клинических последствий, а после отмены терапии показатели функции печени возвращались к норме. Следует провести обследование функции печени перед началом терапии комбинации вилдаглиптин + метформин, затем контролировать 1 раз в 3 месяца в течение первого года применения препарата, а далее периодически. При выявлении повышения активности аминотрансфераз следует провести повторное обследование с целью подтверждения результата, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до их нормализации. Если превышение активности АСТ или АЛТ ≥ 3×ВГН подтверждено при повторном обследовании,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 004)

применение препарата должно быть прекращено. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения комбинации вилдаглиптин + метформин терапию следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

Метформин

Лактоацидоз

Лактоацидоз представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, наиболее часто возникающее при резком ухудшении функции почек, а также при кардиореспираторных синдромах, сепсисе. При резком ухудшении функции почек происходит накопление метформина в организме, что способствует увеличению риска развития лактоацидоза.

В случае дегидратации (например, связанной с тяжелой диареей или рвотой, лихорадкой или при уменьшении потребления жидкости) пациенту, принимающему метформинсодержащие препараты (например, ВЕЛГИМЕТ), следует немедленно прекратить прием вышеуказанных препаратов и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, принимающих препараты, содержащие метформин (например, ВЕЛГИМЕТ), следует с осторожностью начинать терапию препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (например, гипотензивные препараты, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)). К другим факторам риска относятся: злоупотребление алкоголем, нарушение функции печени, неадекватно контролируемый сахарный диабет, кетоацидоз, продолжительное голодание, состояния, ассоциированные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных средств, способных вызывать лактоацидоз.

Диагностика лактоацидоза

Следует проинформировать пациента и/или лиц, осуществляющих уход за пациентом, о риске развития лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей комой. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие лактоацидоза, пациенту следует прекратить прием препарата ВЕЛГИМЕТ и немедленно обратиться за медицинской помощью. Данные лабораторного и инструментального обследования: снижение pH крови (< 7,35), увеличение концентрации лактата в плазме крови > 5 ммоль/л, а также увеличенный анионный интервал и увеличение соотношения лактат/пируват.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Контроль функции почек

Перед началом терапии следует определить СКФ, а также контролировать данный показатель периодически на фоне терапии препаратом. Применение метформинсодержащих препаратов (таких как препарат ВЕЛГИМЕТ) противопоказано у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2; при наличии состояний, способных нарушать функцию почек, применение вышеуказанных препаратов следует временно приостановить. Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления и развития лактоацидоза возрастает с увеличением степени тяжести нарушения функции почек. Поскольку пожилой возраст может сопровождаться ухудшением функции почек, у пациентов данной категории следует тщательно корректировать дозу метформинсодержащих препаратов (таких как препарат ВЕЛГИМЕТ) для подбора минимальной дозы, обеспечивающей адекватный гликемический эффект, с регулярным контролем функции почек.

Взаимодействия

Одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на функцию почек или распределение метформина

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, способными влиять на функцию почек, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или ингибирующие почечный транспорт и повышающие системную экспозицию метформина.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств для внутрисосудистого введения

Внутривенное введение рентгеноконтрастных йодсодержащих средств может провоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, приводя к аккумуляции метформина в организме и увеличению риска развития лактоацидоза. Прием препарата ВЕЛГИМЕТ следует временно прекратить перед процедурой или на время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее 48 часов после проведения процедуры, после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Употребление алкоголя

Установлено, что этанол усиливает влияние метформина на метаболизм лактата. Пациента следует предупредить о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения метформинсодержащих препаратов (таких как препарат ВЕЛГИМЕТ).

Алкогольная интоксикация ассоциирована с увеличением риска лактоацидоза, в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 9604)

особенности при длительном голодании, недостаточном питании и нарушении функции печени.

Содержание витамина B_{12}

Установлено, что метформин примерно в 7 % случаев вызывает бессимптомное снижение концентрации витамина B_{12} в плазме крови. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. После отмены метформина и/или заместительной терапии витамином B_{12} сывороточная концентрация витамина B_{12} быстро нормализуется. У пациентов, получающих метформинсодержащие препараты (такие как препарат ВЕЛГИМЕТ), не реже 1 раза в год следует контролировать показатели общеклинического анализа крови. При выявлении отклонений гематологических показателей от нормы следует уточнить этиологию таких нарушений и провести соответствующее лечение. У некоторых пациентов (например, пациентов с недостаточным потреблением или нарушениями всасывания витамина B_{12} или кальция) существует предрасположенность к снижению концентрации витамина B_{12} в плазме крови. У таких пациентов определение концентрации витамина B_{12} в плазме крови не реже 1 раза в 2–3 года может иметь диагностическую ценность.

Гипоксия

Сердечно-сосудистый коллапс (шок), острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, для которых характерна гипоксемия, ассоциированы с лактоацидозом, а также могут способствовать преренальной азотемии.

При возникновении вышеуказанных состояний применение метформинсодержащих препаратов (таких как ВЕЛГИМЕТ) следует немедленно прекратить.

Хирургические вмешательства

На время хирургических вмешательств с общей, спинальной или эпидуральной анестезией (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) применение метформинсодержащих препаратов (таких как препарат ВЕЛГИМЕТ) следует отменить.

Возобновление приема препарата возможно не ранее, чем через 48 часов после вмешательства или после восстановления перорального приема пищи после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, являющийся одной из НР при применении метформина, комбинации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

вилдаглиптин + метформин не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.

Ухудшение состояния пациентов с СД2, ранее отвечавших на терапию

При выявлении отклонения лабораторных показателей от нормы или при появлении клинических симптомов ухудшения общего состояния (особенно при нечетко выраженной и смазанной симптоматике) у пациентов с предшествующим адекватным ответом на терапию следует незамедлительно провести лабораторную диагностику для выявления кетоацидоза и/или лактоацидоза. При выявлении ацидоза следует немедленно прекратить применение препарата и провести необходимые меры коррекции состояния пациента.

Гипогликемия

Как правило, гипогликемия не отмечается у пациентов, получающих терапию только комбинации вилдаглиптин + метформин, однако она может возникать на фоне низкокалорийной диеты (когда интенсивная физическая нагрузка не компенсируется калорийностью пищи), либо на фоне употребления алкоголя. Развитие гипогликемии наиболее вероятно у пожилых, ослабленных или истощенных пациентов, а также на фоне гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности или алкогольной интоксикации. У пожилых пациентов и у лиц, получающих бета-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

Снижение эффективности гипогликемических средств

При стрессе (лихорадке, травме, инфекции, хирургическом вмешательстве и т.д.), развивающемся у пациентов, получающих гипогликемические препараты по стандартной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость временного прекращения терапии комбинацией вилдаглиптин + метформин и перевода пациента на инсулинотерапию.

Возобновление лечения препаратом ВЕЛГИМЕТ возможно после окончания острого периода.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вилдаглиптин и метформин

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) и метформина (1000 мг 1 раз в сутки) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между ними отмечено не было. Лекарственные взаимодействия для каждого действующего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

вещества хорошо изучены. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения препаратов, содержащих комбинацию вилдаглиптин + метформин у пациентов, одновременно получавших другие препараты и вещества, непредвиденных взаимодействий выявлено не было.

Ниже представлена имеющаяся информация по взаимодействию для каждого действующего вещества.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов системы цитохрома P450 (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами P450, маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинически значимого взаимодействия вилдаглиптина с пероральными препаратами, наиболее часто применяемыми при лечении СД2 (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином) не установлено.

Метформин

Фуросемид увеличивает максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) и показатели площади под фармакокинетической кривой (AUC) метформина, но не влияет на его почечный клиренс. Метформин снижает C_{max} и AUC фуросемида и также не влияет на его почечный клиренс.

Нифедипин увеличивает всасывание, C_{max} и AUC метформина; кроме того, он увеличивает выведение его почками. Метформин практически не влияет на фармакокинетические параметры нифедипина.

Глибенкламид не влияет на фармакокинетические/фармакодинамические параметры метформина. Метформин, в целом, снижает C_{max} и AUC глибенкламида, однако величина эффекта сильно варьирует. По этой причине клиническое значение подобного взаимодействия остается неясным.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

Прием препарата ВЕЛГИМЕТ следует временно отменить до процедуры или на время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее 48 часов после проведения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

процедуры, после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Препараты, снижающие клиренс метформина

Сопутствующее применение препаратов, влияющих на общие системы канальцевого транспорта, принимающие участие в почечной экскреции метформина (например, ингибиторов органического катионного транспортера-2 [OCT2]/белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов [MATE], таких как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин) может приводить к повышению системной экспозиции метформина.

Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2)

Метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2. При совместном применении с метформином:

- ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снижать гипогликемическое действие метформина;
- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличивать всасывание метформина в ЖКТ и усиливать его гипогликемическое действие;
- ингибиторы OCT2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снижать выведение метформина почками и приводить к увеличению его концентрации в плазме крови;
- ингибиторы OCT1 и OCT2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снижать гипогликемическое действие метформина.

Другие препараты

Некоторые препараты могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию почек, увеличивая таким образом риск развития лактоацидоза, например НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ), диуретики, в особенности «петлевые». У пациентов, получающих терапию метформинсодержащими препаратами (например, препарат ВЕЛГИМЕТ) в начале лечения, а также при одновременном применении перечисленных выше лекарственных препаратов следует тщательно контролировать функцию почек.

У здоровых добровольцев при одновременном применении метформина и пропранолола, а также при применении метформина и ибупрофена не наблюдалось изменения их фармакокинетических показателей.

Некоторые препараты могут вызывать гипергликемию и способствуют снижению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

эффективности гипогликемических средств. К подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, глюкагон, препараты гормонов щитовидной железы, в том числе левотироксин натрия, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и изониазид. При одновременном применении подобных препаратов или, напротив, в случае их отмены рекомендуется тщательно оценивать эффективность контроля гликемии, а также корректировать дозу метформина.

Не рекомендуется одновременный прием *даназола* во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы крови.

Хлорпромазин при применении в больших дозах (100 мг в день) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы комбинации вилдаглиптин + метформин под контролем концентрации глюкозы крови.

Инъекционные β-2-симпатомиметики повышают гликемию вследствие стимуляции β-2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется применение инсулина. При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

Поскольку при применении метформина у пациентов с острой алкогольной интоксикацией повышается риск развития лактоацидоза (в особенности, при голодании, истощении или нарушении функции печени), при приеме комбинации вилдаглиптин + метформин следует воздерживаться от употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих этиловый спирт.

Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточных данных по применению препаратов, содержащих комбинацию вилдаглиптин + метформин у беременных нет, в связи с чем препарат ВЕЛГИМЕТ противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3). В исследованиях вилдаглиптина на животных при введении высоких доз была выявлена репродуктивная токсичность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Исследования метформина на животных показали отсутствие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Лактация

Доклинические исследования показали, что вилдаглиптин и метформин проникают в молоко лактирующих животных. Нет данных о проникновении вилдаглиптина в грудное молоко человека, метформин проникает в небольших количествах. В связи с невозможностью исключения риска возникновения НР у ребенка, применение препарата ВЕЛГИМЕТ в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Фертильность

Исследований влияния комбинации вилдаглиптин + метформин на фертильность у человека не проводилось. В исследованиях у животных применение вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, не вызывало нарушений фертильности.

Не было отмечено отрицательного влияния на фертильность у самцов и самок при применении метформина в дозах 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 3 раза превышает рекомендованную дозу для человека (при пересчете на площадь поверхности тела).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препаратов, содержащих комбинацию вилдаглиптин + метформин, на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне применения препарата ВЕЛГИМЕТ следует воздерживаться от управления транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Вилдаглиптин + метформин

Представленные ниже данные относятся к применению вилдаглиптина и метформина в монотерапии и в комбинации.

Отмечены редкие случаи развития ангионевротического отека на фоне терапии препаратом со сходной частотой в контрольной группе. Наиболее часто случаи ангионевротического отека отмечались при применении препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ). В большинстве случаев ангионевротический отек был легкой степени и разрешался самостоятельно в ходе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии вилдаглиптином редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклонения показателей функции печени от нормы разрешались самостоятельно без осложнений после прекращения терапии препаратом. При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота повышения активности «печеночных» ферментов (АЛТ или АСТ ≥ 3×ВГН) составляла 0,2 % или 0,3 % соответственно (по сравнению с 0,2 % в контрольной группе). Повышение активности «печеночных» ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

Вилдаглиптин не оказывал влияния на массу тела при добавлении к метформину.

НР со стороны ЖКТ при применении метформина регистрируются очень часто. Частота НР со стороны ЖКТ, на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином составляла 13,2 % (при применении 50 мг один раз в день или два раза в день). При применении монотерапии метформина – 18,1 %.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены НР, возможные как при применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином, так и монопрепаратов вилдаглиптина и метформина. Частоту возникновения нежелательных реакций классифицировали как: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно.

НР, возможные при применении комбинации вилдаглиптина и метформина

Нарушения метаболизма и питания: часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – тремор, головная боль, головокружение; нечасто – повышенная утомляемость.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо изменений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в комбинации с метформином.

Изучение применения комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве стартовой терапии при СД2 не выявило отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В комбинации с инсулином

В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него, частота отмены терапии в связи с развитием побочных реакций составила 0,3 % в группе вилдаглиптина, при этом в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

Частота гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (14,0 % в группе вилдаглиптина и 16,4 % в группе плацебо). В группе вилдаглиптина отмечены случаи гипогликемии тяжелой степени у 2 пациентов, в группе плацебо - у 6 пациентов.

На момент завершения исследования вилдаглиптин не оказывал влияния на среднюю массу тела (масса тела увеличена на +0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, в группе плацебо изменений не отмечено).

НР у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином (с метформином или без него), представлены ниже.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – диарея, метеоризм.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение концентрации глюкозы в крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – озноб.

В комбинации с препаратами сульфонилмочевины

Случаев отмены препарата, связанных с развитием НР в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечено не было. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота НР составила 0,6 %.

Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5,1 % в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1,9 % в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен один эпизод гипогликемии тяжелой степени.

На момент завершения исследования значимого влияния на массу тела выявлено не было (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

НР у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, представлены ниже.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, тремор.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения метаболизма и питания: часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астения.

Вилдаглиптин в монотерапии

Инфекции и инвазии: очень редко – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто - головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – запор.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – артралгия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – периферические отеки.

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином не отмечалось клинически значимого повышения частоты вышеуказанных НР, отмечавшихся при приеме вилдаглиптина.

На фоне монотерапии вилдаглиптином 50 мг 1 раз в день частота отмены терапии по причине НР составила 0,2 %, 50 мг 2 раза в день 0,1 %, а в группе плацебо – 0,6 %, в группе препарата сравнения – 0,5 %.

В исследовании монотерапии вилдаглиптином частота развития гипогликемии составляла 0,5 % среди пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 1 раз в день и 0,3 % - 50 мг 2 раза в день, по сравнению с 0,2 % в группах плацебо и препарата сравнения. Серьезных и тяжелых НР не было выявлено.

Монотерапия вилдаглиптином не оказывала влияния на массу тела.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в монотерапии.

Пострегистрационные исследования

Желудочно-кишечные нарушения: частота неизвестна – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – гепатит (разрешившийся самостоятельно после отмены лекарственного препарата), повышение активности «печеночных» ферментов (разрешившееся самостоятельно после отмены лекарственного препарата), холецистит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

– миалгия, артралгия, в редких случаях выраженная.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – крапивница, эксфолиативное и буллезное поражения кожи, включая буллезный пемфигоид, кожный васкулит.

Метформин в монотерапии

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – снижение аппетита; очень редко – лактоацидоз.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе; часто – дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница).

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – уменьшение всасывания витамина B_{12}, изменение показателей функции печени.

Уменьшение всасывания витамина B_{12} и снижение его концентрации в сыворотке крови на фоне применения метформина отмечалось очень редко у пациентов, получавших препарат в течение длительного времени, и, как правило, не представляло клинического значения. Следует учитывать возможность уменьшения всасывания витамина B_{12} у пациентов с мегалобластной анемией.

Отдельные случаи отклонения лабораторных показателей функции печени от нормы или случаи гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после его отмены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13, (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Вилдаглиптин

В клинических исследованиях при приеме препарата в дозе 400 мг/сут наблюдались боли в мышцах, редко – легкие транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение активности липазы (выше ВГН в 2 раза). При применении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезией и повышением концентрации креатининфосфокиназы, С-реактивного белка и миоглобина, активности АСТ. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

Лечение

Вилдаглиптин

Выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY 151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

Метформин

Наиболее эффективный метод удаления лактата и метформина – гемодиализ.

В случае передозировки необходимо проводить соответствующее симптоматическое лечение, основываясь на состоянии пациента и клинических проявлениях.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; комбинации пероральных гипогликемических средств

Код АТХ: A10BD08

Механизм действия

В состав препарата ВЕЛГИМЕТ входят два гипогликемических средства с разными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 000)

механизмами действия: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и метформин (в форме гидрохлорида), представитель класса бигуанидов. Комбинация этих компонентов позволяет более эффективно контролировать концентрацию глюкозы крови у пациентов с СД2 в течение 24 часов.

Вилдаглиптин, представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент ДПП-4, улучшая гликемический контроль. Ингибирование активности ДПП-4 вызывает увеличение как базального, так и постпрандиального эндогенного уровня инкретиновых гормонов: глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП).

Метформин снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает инсулинорезистентность за счет усиления захвата и утилизации глюкозы периферическими тканями.

Метформин индуцирует внутриклеточный синтез гликогена, действуя на гликогенсинтетазу, и усиливает транспорт глюкозы некоторыми мембранными белками-переносчиками глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

Фармакодинамические эффекты

Вилдаглиптин + метформин

Безопасность и эффективность отдельных компонентов препарата, а также одновременное их применение были изучены ранее в клинических исследованиях, где установлен дополнительный положительный эффект добавления вилдаглиптина к терапии метформином у пациентов с неадекватно контролируемым СД2.

В клинических исследованиях вилдаглиптин не оказывал влияния на массу тела при добавлении к метформину.

Вилдаглиптин

Применение вилдаглиптина у пациентов с СД2 приводит к быстрому и полному ингибированию активности ДПП-4, которое наблюдается на протяжении 24 часов.

Повышая концентрацию ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает увеличение чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. Применение вилдаглиптина в дозах 50 мг и 100 мг в сутки у пациентов с СД2 вызывало значительное улучшение показателей функции β-клеток. Степень улучшения функции β-клеток зависит от степени их исходного повреждения, так у людей без СД (с нормальной концентрацией глюкозы в плазме крови) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает концентрацию глюкозы. Повышая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0004)

концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность α-клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение повышенной концентрации глюкагона после еды, в свою очередь, вызывает снижение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентрации инкретиновых гормонов, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как во время, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечалось снижение концентрации липидов в плазме крови после приема пищи, данный эффект не связан с улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы и опосредованным влиянием вилдаглиптина на активность инкретиновых гормонов.

Известно, что повышение концентрации ГПП-1 может приводить к замедлению опорожнения желудка, однако на фоне применения вилдаглиптина подобного эффекта не наблюдается.

Метформин

Метформин улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с СД2, снижая концентрацию глюкозы в плазме крови как до, так и после еды.

В отличие от производных сульфонилмочевины, метформин не вызывает гипогликемии ни у пациентов с СД2, ни у здоровых людей (за исключением особых случаев).

Терапия препаратом не приводит к развитию гиперинсулинемии. При применении метформина секреция инсулина не меняется, в то время как концентрация инсулина в плазме крови натощак и в течение дня может снижаться.

При применении метформина в терапевтических дозах в клинических исследованиях средней продолжительности, а также в длительных клинических исследованиях отмечено благоприятное влияние на метаболизм липопротеидов вне зависимости от его влияния на гликемию: снижение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Вилдаглиптин + метформин

В исследованиях была показана биоэквивалентность по показателям площади под фармакокинетической кривой и максимальной концентрации в плазме крови препарата,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

содержащего вилдаглиптин + метформин в трех разных дозировках (50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг) и вилдаглиптина и метформина, принятых в соответствующих дозах в виде отдельных таблеток.

Прием пищи не влиял на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе препарата вилдаглиптин + метформин. Значения C_{max} и AUC метформина в составе препарата вилдаглиптин + метформин при одновременном приеме с пищей снижались на 26 % и 7 % соответственно. Кроме того, на фоне приема пищи замедлялось всасывание метформина, что приводило к увеличению времени достижения максимальной концентрации (T_{max}, от 2,0 до 4,0 ч). Подобное изменение C_{max} и AUC на фоне приема пищи отмечалось и в случае применения метформина в отдельности, однако в последнем случае изменения были менее значительными. Влияние пищи на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина в составе препарата вилдаглиптин + метформин не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

Вилдаглиптин

Абсорбция

При приеме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, а его C_{max} достигается через 1,75 часа после приема.

При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции вилдаглиптина снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19 % и увеличение времени ее достижения до 2,5 часов. Однако прием пищи не оказывает влияния на степень всасывания и AUC.

Вилдаглиптин быстро всасывается, а его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85 %. C_{max} и AUC в терапевтическом диапазоне доз увеличиваются примерно пропорционально дозе.

Распределение

Степень связывания вилдаглиптина с белками плазмы крови низкая (9,3 %). Препарат распределяется равномерно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит предположительно экстраваскулярно, объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения (Vss) составляет 71 л.

Биотрансформация

Биотрансформация является основным путем выведения вилдаглиптина. В организме человека подвергается превращению 69 % дозы препарата. Основной метаболит, LAY151 (57 % дозы), фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента. Около 4 % дозы препарата подвергаются амидному гидролизу.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В исследованиях *in vivo* у животных с дефицитом ДПП-4 отмечается частичное положительное влияние данного фермента на гидролиз вилдаглиптина. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов системы цитохрома Р450. По данным исследований *in vitro* вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома CYP450.

Элиминация

После приема внутрь меченного радиоактивной меткой вилдаглиптина около 85 % дозы выводится почками и 15 % через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23 %. При внутривенном введении у здоровых добровольцев средний период полувыведения достигает 2 часов, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после приема внутрь составляет около 3 часов независимо от дозы.

Линейность

Вилдаглиптин быстро всасывается, абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85 %. C_{max} и AUC вилдаглиптина увеличиваются приблизительно пропорционально дозе при применении в диапазоне терапевтических доз.

Фармакокинетическая зависимость

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени AUC вилдаглиптина увеличивалась по сравнению со здоровыми добровольцами в 1,4, 1,7 и 2 раза соответственно. AUC метаболита LAY151 увеличивалась в 1,6, 3,2 и 7,3 раза, а метаболита BQS867 - в 1,4, 2,7 и 7,3 раза у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) указывают на то, что показатели у данной группы схожи с таковыми у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Концентрация метаболита LAY151 у пациентов с терминальной стадией ХБП увеличивалась в 2–3 раза по сравнению с концентрацией у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограничено (3 % при проведении процедуры длительностью более 3–4 часов через 4 часа после однократного приема препарата).

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (6–10 баллов по шкале Чайлд-Пью) после однократного приема вилдаглиптина внутрь в дозе 100 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 8 % и 20 % соответственно. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (12 баллов по шкале Чайлд-Пью) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22 %. Максимальное изменение биодоступности вилдаглиптина (увеличение или уменьшение), в среднем до 30 %, не является клинически значимым. Корреляции между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлено.

Лица пожилого возраста

Максимальное увеличение биодоступности на 32 % (увеличение C_{max} на 18 %), отмеченное у пациентов старше 70 лет без соматической патологии при приеме вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки, не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Пол

У пациентов женского и мужского пола различного возраста и с различным индексом массы тела (ИМТ) не отмечено изменений фармакокинетики вилдаглиптина. Степень ингибирования активности ДПП-4 вилдаглиптином не меняется в зависимости от пола.

Ожирение

Не отмечено влияния ИМТ на фармакокинетические параметры вилдаглиптина. Степень ингибирования активности ДПП-4 вилдаглиптином не меняется в зависимости от величины ИМТ.

Этническая принадлежность

Этническая принадлежность не влияет на фармакокинетику вилдаглиптина.

Дети

Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Метформин

Абсорбция

Абсолютная биодоступность метформина при приеме внутрь в дозе 500 мг натощак составляла 50–60 %. C_{max} достигается через 2,5 часа после приема. При увеличении однократной дозы препарата от 500 мг до 1500 мг и от 850 мг до 2250 мг внутрь, отмечалось отсутствие зависимости фармакокинетических параметров от дозы.

Этот эффект обусловлен не столько изменением выведения препарата, сколько замедлением его всасывания. На фоне приема пищи степень и скорость всасывания метформина также несколько снижались. Так, при однократном приеме препарата в дозе 850 мг вместе с пищей, отмечалось снижение C_{max} примерно на 40 %, AUC на 25 % и увеличение T_{max} на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

35 минут.

Клиническое значение данных фактов не установлено.

Распределение

При однократном приеме внутрь в дозе 850 мг кажущийся объем распределения метформина составляет 654 ± 358 л. Метформин практически не связывается с белками плазмы крови, в то время как производные сульфонилмочевины связываются с ними более чем на 90 %. Метформин проникает в эритроциты (вероятно, усиление этого процесса со временем). При применении метформина по стандартной схеме (стандартные доза и частота приема) равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 24–48 часов и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических исследований C_{max} метформина в плазме крови не превышала 5 мкг/мл (даже при приеме в максимальных дозах).

Биотрансформация

При однократном внутривенном введении метформина здоровым добровольцам он выводится почками в неизмененном виде. При этом препарат не метаболизируется в печени (у человека не выявлено никаких метаболитов) и не выводится с желчью.

Элиминация

Поскольку почечный клиренс метформина примерно в 3,5 раза превышает клиренс креатинина (КК), основным путем выведения препарата является канальцевая секреция. При приеме внутрь примерно 90 % всосавшейся дозы выводится почками в течение первых 24 ч; при этом $T_{1/2}$ из крови составляет около 6,2 часов. $T_{1/2}$ метформина из цельной крови составляет около 17,6 часов, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Фармакокинетическая зависимость

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (оцениваемой по КК) $T_{1/2}$ метформина из плазмы и цельной крови увеличивается, а его почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени изучение фармакокинетических особенностей метформина не проводилось.

Лица пожилого возраста

По ограниченным данным фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

возрасте ≥ 65 лет отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение $T_{1/2}$ и C_{max} по сравнению с более молодыми добровольцами. Эти особенности фармакокинетики метформина у лиц старше 65 лет, вероятно, прежде всего, связаны с изменением функции почек, в связи с чем у пациентов старше 80 лет применение препарата ВЕЛГИМЕТ возможно только при нормальном КК.

Пол

У пациентов мужского и женского пола с СД2 не отмечено значимых различий фармакокинетических параметров метформина. Аналогичным образом в клинических исследованиях не отмечено изменения гипогликемического эффекта метформина у мужчин и женщин с СД2.

Этническая принадлежность

Нет доказательств влияния этнической принадлежности пациентов на фармакокинетические особенности метформина.

В контролируемых клинических исследованиях метформина у пациентов с СД2 различной этнической принадлежности гипогликемическое действие препарата проявлялось в одинаковой степени.

Дети

Фармакокинетические особенности метформина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Гипролоза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Полисорбат

Или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

ВЕЛГИМЕТ, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Или готовое пленочное покрытие идентичного состава.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6, 7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ или пленки ОПА/АЛ/ПВХ, или пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 140, 180, 360 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля или в банку полимерную из

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18, 36 контурных ячейковых упаковок (по 6 или 10 таблеток), или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок (по 7 или 14 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8-800-222-95-63; 8-800-777-86-04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2024 № 9550
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8-800-222-95-63; 8-800-777-86-04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8-800-222-95-63; 8-800-777-86-04 (круглосуточно);

+ (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8-800-222-95-63; 8-800-777-86-04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ВЕЛГИМЕТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.