ЛП-№(009682)-(РГ-RU) от 09.04.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вилдаглиптин + метформин.

ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 500 мг метформина гидрохлорида.

ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 850 мг метформина гидрохлорида.

ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 1000 мг метформина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

ВИЛМИТРИКС МЕТ, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат ВИЛМИТРИКС МЕТ показан к применению у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го 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 производными 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 при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ следует подбирать индивидуально, в зависимости от эффективности и переносимости терапии. При применении препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).
Рекомендуемую начальную дозу препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ следует подбирать, учитывая длительность течения СД2 и показатели гликемии, состояние пациента и уже применявшиеся у него 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 одних суток.

Начальная доза препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ при неэффективности монотерапии вилдаглиптином
Терапию препаратом ВИЛМИТРИКС МЕТ можно начинать с 1 таблетки дозировкой 50 мг + 500 мг 2 раза в сутки; после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать.

Начальная доза препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ при неэффективности монотерапии метформином
В зависимости от дозы уже принимаемого метформина терапию препаратом ВИЛМИТРИКС МЕТ можно начинать с 1 таблетки дозировкой 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

Начальная доза препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином по отдельности
В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина терапию препаратом ВИЛМИТРИКС МЕТ 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 терапии.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В качестве стартовой терапии препарат ВИЛМИТРИКС МЕТ следует применять в начальной дозе 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно увеличивать дозу до 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

Комбинированная терапия препаратом ВИЛМИТРИКС МЕТ и производным сульфонилмочевины или инсулином
Доза препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ рассчитывается исходя из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза в сутки (100 мг/сут) и метформина в виде монопрепарата в дозе, равной принимаемой ранее.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек
Перед началом терапии содержащими метформин препаратами (такими как препарат ВИЛМИТРИКС МЕТ) 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 почек следует контролировать чаще, например каждые 3–6 месяцев.
Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м^2) препарат следует принимать по 1 таблетке дозировкой 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки, при СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м^2 начальная доза препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ должна составлять 1 таблетку дозировкой 50 мг + 500 мг или 50 мг + 850 мг, суточная доза препарата не должна превышать 1 таблетку дозировкой 50 мг + 1000 мг 1 раз в сутки.
У пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 перед началом терапии содержащими метформин препаратами (такими как препарат ВИЛМИТРИКС МЕТ) следует оценить факторы, способствующие увеличению риска развития лактатацидоза. У пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 применение препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ противопоказано, что обусловлено наличием метформина в составе препарата.
В зависимости от текущего состояния функции почек следует соблюдать следующие рекомендации по дозированию действующих веществ препарата (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендации по дозированию действующих веществ препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ

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 снижения 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 двух действующих веществ недоступна при применении препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ, вместо комбинированного препарата следует использовать два препарата (вилдаглиптин и метформин по отдельности).

Пациенты с нарушением функции печени
Применение препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ не рекомендуется у пациентов с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) до начала лечения.

Пациенты пожилого возраста
Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается нарушение функции почек, дозу препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ у таких пациентов следует корректировать, основываясь на показателях функции почек. При применении препарата у пациентов старше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Дети

Применение комбинации вилдаглиптин + метформин у детей до 18 лет противопоказано. Безопасность и эффективность комбинации вилдаглиптин + метформин у детей на данный момент не установлены.

Способ применения

Внутрь.
Для уменьшения выраженности нежелательных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина, препарат ВИЛМИТРИКС МЕТ принимают во время еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину или метформину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата перечисленных в подразделе 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 повышенную активность «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ)) в 3 и более раз выше верхней границы нормы. Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактатацидоз, возможно являющийся одной из нежелательных реакций (НР) при применении метформина, вилдаглиптин и метформин не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.
- Диабетический кетоацитоз; диабетическая прекома, кома. Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией.
- Лактатацидоз, 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 инсулинотерапии.
- Беременность и период грудного вскармливания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Сахарный диабет 1-го 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

При применении препарата следует соблюдать осторожность

Соблюдение мер предосторожности при применении препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ требуется:

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

У пациентов, получающих лечение инсулином, комбинация вилдаглиптин + метформин не может заменить инсулинотерапию. Комбинацию вилдаглиптин + метформин не следует применять для лечения сахарного диабета 1-го типа или диабетического кетоацидоза (см. раздел 4.3).

Вилдаглиптин

Нарушение функции печени
Применение комбинации вилдаглиптин + метформин не рекомендуется у пациентов с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением АЛТ или АСТ более чем в 3 раза относительно ВГН до начала лечения (см. раздел 4.3).
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 исследование функции печени перед началом терапии комбинацией вилдаглиптин + метформин, затем контролировать ее 1 раз в 3 месяца в течение первого года применения препарата, а затем 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 повышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раза выше ВГН подтверждено при повторном обследовании, 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

Лактатацидоз
Лактатацидоз 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 лактатацидоза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В случае дегидратации (например, связанной с тяжелой диареей или рвотой, лихорадкой или с уменьшением потребления жидкости) пациенту, принимающему содержащие метформин препараты (например, комбинацию вилдаглиптин + метформин), следует немедленно прекратить прием вышеуказанных препаратов и обратиться за медицинской помощью.
У пациентов, принимающих препараты, содержащие метформин (например, комбинацию вилдаглиптин + метформин), следует с осторожностью начинать терапию препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (например, гипотензивными препаратами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (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 лактатацидоз.

Диагностика лактатацидоза
Следует проинформировать пациента и/или лиц, осуществляющих уход за пациентом, о риске развития лактатацидоза. Лактатацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей комой. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие лактатацидоза, пациенту следует прекратить прием содержащих метформин препаратов (например, комбинацию вилдаглиптин + метформин) и немедленно обратиться за медицинской помощью. Данные лабораторного и инструментального исследования: снижение pH крови до значений ниже 7,35, увеличение концентрации лактата в плазме крови до значений выше 5 ммоль/л, а также увеличение анионного интервала и увеличение значения соотношения лактат/пируват.

Контроль функции почек
Перед началом терапии следует определить СКФ, а также контролировать данный показатель периодически на фоне терапии препаратом. Применение содержащих метформин препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) противопоказано у пациентов с СКФ <30 мл/мин; при наличии состояний, способных вызывать нарушения функции почек, применение вышеуказанных препаратов следует временно приостановить. Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления и развития лактатацидоза возрастает с увеличением степени тяжести нарушения функции почек. Поскольку у пациентов пожилого возраста может развиваться ухудшение функции почек, у пациентов данной категории следует тщательно корректировать дозу содержащих метформин препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) для подбора минимальной дозы, обеспечивающей адекватный гликемический эффект, с регулярным контролем функции почек.

Взаимодействия

Одновременное применение медикаментозных средств, влияющих на функцию почек или распределение метформина
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, способными влиять на функцию почек, оказывающими выраженное влияние на гемодинамику или ингибирующими почечный транспорт и повышающими системную экспозицию метформина.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств для внутрисосудистого введения
Внутривенное введение рентгеноконтрастных йодсодержащих средств может провоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, что приводит к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

аккумуляции метформина в организме и увеличению риска развития лактатацидоза. Прием содержащих метформин препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует временно прекратить перед процедурой или на время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее чем через 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 содержащих метформин препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин). Алкогольная интоксикация ассоциирована с увеличением риска лактатацидоза, в 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 содержащие метформин препараты (такие как комбинация вилдаглиптин + метформин), не реже 1 раза в год следует контролировать показатели клинического 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 лактатацидозом, а также могут способствовать преренальной азотемии. При возникновении вышеуказанных состояний применение содержащих метформин препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует немедленно прекратить.

Хирургические вмешательства

На время хирургических вмешательств с использованием общей, спинальной или эпидуральной анестезии (за исключением малых операций, не связанных с ограничением приема пищи и жидкости) применение содержащих метформин препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует отменить.
Возобновление приема препарата возможно не ранее чем через 48 часов после вмешательства или после восстановления перорального приема пищи при наличии лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактатацидоз, являющийся одной из нежелательных реакций при применении метформина, комбинацию 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При выявлении отклонения лабораторных показателей от нормы или 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 лактатацидоза. При выявлении ацидоза следует немедленно прекратить применение комбинации вилдаглиптин + метформин и принять необходимые меры для коррекции состояния пациента.

Гипогликемия
Как правило, гипогликемия не отмечается у пациентов, получающих терапию только комбинацией 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 пациентов пожилого возраста и у лиц, получающих β-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 средства по стандартной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость во временном прекращении терапии комбинацией вилдаглиптин + метформин и переводе пациента на инсулинотерапию. Возобновление лечения комбинацией вилдаглиптин + метформин 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 вещества хорошо изучены. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения комбинации вилдаглиптин + метформин у пациентов, одновременно получавших другие препараты, 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 изоферментов системы цитохрома Р450 (CYP450), а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами изоферментов CYP450, маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.
Клинически значимого взаимодействия вилдаглиптина с пероральными препаратами,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) метформина, но не влияет на его почечный клиренс. Метформин снижает C_{max} и AUC фуросемида и 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 этого эффекта сильно варьирует. По этой причине клиническое значение подобного взаимодействия остается неясным.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства
Прием комбинации вилдаглиптин + метформин следует временно отменить до процедуры или на время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее чем через 48 часов после проведения процедуры при условии 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 транспортера органических катионов 2/белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE), таких как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), может приводить к повышению системной экспозиции метформина.

Субстраты транспортеров органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2)
Метформин является субстратом 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 лактатацидоза, например НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, особенно петлевые.
У пациентов, получающих терапию содержащими метформин препаратами (например, комбинацией вилдаглиптин + метформин), в начале лечения, а также при одновременном применении перечисленных выше лекарственных препаратов следует тщательно контролировать функцию почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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/сут) 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 лактатацидоза (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 комбинации вилдаглиптин + метформин у беременных нет, в связи с чем препарат противопоказан во время беременности. В исследованиях вилдаглиптина на животных при введении высоких доз была выявлена репродуктивная токсичность. 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 комбинации вилдаглиптин + метформин в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Исследований влияния комбинации вилдаглиптин + метформин на фертильность у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 приема комбинации вилдаглиптин + метформин на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне применения препарата следует воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с 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 (иАПФ). В большинстве случаев ангионевротический отек был легкой степени и разрешался самостоятельно в ходе 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 в 3 раза выше 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.
Желудочно-кишечные нарушения 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 1 или 2 раза в сутки). При применении монотерапии метформином – 18,1%.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены НР, возможные при применении как комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином, так и монопрепаратов вилдаглиптина и метформина. НР распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения, согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000).

НР, возможные при применении комбинации вилдаглиптин + метформин
Нарушения метаболизма и питания: часто – гипогликемия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 вилдаглиптин + метформин в качестве стартовой терапии при сахарном диабете 2-го типа не выявило отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков.

В комбинации с инсулином
В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки 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 двух 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 сутки 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 сутки в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, представлены ниже.
Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, тремор.
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 сутки – 0,1%, в группе плацебо – 0,6%, а 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 сутки, и 0,3% – 50 мг 2 раза в сутки 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 – 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 – лактатацидоз.
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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Z00T6E5, г. Астана, ул. А.Иманова, 13
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
http://www.ndda.kz

Республика Беларусь
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон: +375-17-242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
http://www.rceth.by

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Электронная почта: info@ampra.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
http://www.pharm.am/index.php/ru

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: (996) 312 21-92-86
Электронная почта: dlsmi@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
http://www.pharm.kg/

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.9. Передозировка

Вилдаглиптин

Симптомы
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
Выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

Метформин

Лечение
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 комбинации вилдаглиптин + метформин входят 2 гипогликемических препарата с разными 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-го типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП).
Метформин снижает выделение 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0003)

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 и 100 мг/сут 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 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 приема пищи, так и после него, 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, 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 независимо от его влияния на гликемию: снижение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.2. Фармакокинетические свойства

Вилдаглиптин + метформин

В исследованиях показана биоэквивалентность комбинации 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 по отдельности, по показателям AUC и C_{max}.
Прием пищи не влияет на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе комбинации вилдаглиптин + метформин. Значения C_{max} и AUC метформина в составе комбинации 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 часа. Подобное изменение C_{max} и AUC на фоне приема пищи отмечалось и в случае приема метформина в форме отдельной таблетки, однако в последнем случае изменения были менее значительными. Влияние пищи на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина в составе комбинации вилдаглиптин + метформин не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в форме отдельных таблеток.

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 T_{max} до 2,5 часа. 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%). Вилдаглиптин распределяется равномерно между плазмой крови и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит, предположительно, экстраваскулярно, объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составляет 71 л.

Биотрансформация
Биотрансформация является основным путем выведения вилдаглиптина. В организме человека подвергается превращению 69% дозы препарата. Основной метаболит, LAY151, составляющий 57% от принятой дозы, фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента. Около 4% дозы препарата подвергается амидному гидролизу. 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 CYP450. По данным исследований *in vitro*, вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы CYP450.

Элиминация
После приема внутрь радиоактивно меченного вилдаглиптина около 85% дозы выводится почками и 15% через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При внутривенном введении у здоровых добровольцев средний период

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

полувыведения достигает 2 часов, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 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.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты разного пола
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.

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

Пациенты различной этнической принадлежности
Этническая принадлежность не влияет на фармакокинетику вилдаглиптина.

Пациенты с нарушением функции печени
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 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.

Пациенты с нарушением функции почек
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 указывают на то, что показатели у пациентов данной группы схожи с таковыми у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Концентрация метаболита LAY151 у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек увеличивалась в 2–3 раза по сравнению с концентрацией у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.
Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограниченно (3% при проведении процедуры гемодиализа длительностью более 3–4 часов через 4 часа после однократного приема препарата).

Пациенты старше 65 лет
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/сут, не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 с 500 до 1500 мг и с 850 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 отмечались снижение C_{max} примерно на 40%, AUC на 25% и увеличение T_{max} на 35 минут.
Клиническое значение данных изменений 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 часов, при этом $T_{1/2}$ из крови составляет около 6,2 часа. $T_{1/2}$ метформина из цельной крови составляет около 17,6 часа, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты разного пола
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.

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

Пациенты с нарушением функции почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Пациенты старше 65 лет
По ограниченным данным фармакокинетических исследований, у здоровых добровольцев в возрасте старше 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 комбинации вилдаглиптин + метформин возможно только при нормальном КК.

Применение у пациентов различной этнической принадлежности
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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Коповидон
Целлюлоза микрокристаллическая тип 105
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт
Макрогол 3350
Титана диоксид (Е171)
Тальк
Краситель железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки: ориентированный полиамид,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

поливинилхлорид, алюминиевая фольга) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан
ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурл-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» / ООО «Технология лекарств» в Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +37 (517) 336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.07.2025 № 17545
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общая характеристика лекарственного препарата ВИЛМИТРИКС МЕТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: http://eec.eaeunion.org/.