ЛП-№(008595)-(РГ-RU) от 28.01.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вилдаглиптин + метформин.

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг вилдаглиптина и 500 мг метформина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг вилдаглиптина и 850 мг метформина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг вилдаглиптина и 1000 мг метформина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета. Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с сахарным диабетом 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
- 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

– 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 Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости терапии. При применении препарата не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Рекомендуемую начальную дозу препарата Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС следует подбирать учитывая длительность лечения сахарного диабета (СД), 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 одних суток.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

Начальная доза при неэффективности монотерапии вилдаглиптином

Терапию фиксированной комбинацией вилдаглиптин + метформин можно начинать с дозы 50 мг + 500 мг 2 раза в сутки. После оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать.

Начальная доза при неэффективности монотерапии метформином

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, терапию фиксированной комбинацией можно начинать либо с приема 1 таблетки препарата, содержащего вилдаглитптин и метформин в дозе 50 мг + 500 мг, либо с 1 таблетки препарата, содержащего вилдаглиптин и метформин в дозе 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Стартовая доза, применяемая в качестве начальной терапии у пациентов с СД 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений

В качестве стартовой терапии следует применять препарат Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС 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 Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС и производным сульфонилмочевины или инсулином

Доза препарата Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС рассчитывается исходя из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза в сутки (100 мг в сутки) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Перед началом терапии метформинсодержащими препаратами 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 пациентов пожилого возраста, функцию 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 Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС следует принимать в дозе 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки; с СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м^2 начальная доза составляет 50 мг + 500 мг или 50 мг + 850 мг, при этом суточная доза не должна превышать 50 мг + 1000 мг в сутки.

У пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 перед началом терапии метформинсодержащими препаратами следует оценить факторы, способствующие увеличению развития риска лактоацидоза. У пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 применение препарата Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС противопоказано, что обусловлено наличием метформина в составе препарата.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

СКФ, мл/мин	**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 двух действующих веществ не доступна при применении препарата Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, то следует использовать два отдельных монопрепарата вилдаглиптина и метформина.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышенными показателями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартамаминотрансферазы (АСТ), более чем в 3 раза превышающими верхнюю границу нормы (ВГН) до начала лечения.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Поскольку безопасность и эффективность препарата Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС у детей и подростков младше 18 лет не изучена, применение препарата противопоказано в данной возрастной популяции.

Способ применения

Принимают внутрь. Для уменьшения выраженности нежелательных реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина, препарат Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС принимают во время или непосредственно после еды.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к вилдаглиптину, 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 в 3 и более раз выше верхней границы нормы (3×ВГН)). Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно являющийся одной из НР при применении метформина, препарат вилдаглиптин + метформин не следует применять у пациентов с заболеваниями печени и нарушением 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 вмешательства и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии;
- беременность и период грудного вскармливания;
- СД 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует с осторожностью применять 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 вилдаглиптин + метформин не может заменить инсулинотерапию. Препарат не следует применять для лечения СД 1 типа или диабетического кетоацидоза.

Вилдаглиптин

Нарушение функции печени

Применение фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышенными показателями 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 фиксированной комбинацией 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 и АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено при повторном обследовании, применение препарата должно быть прекращено. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

У пациентов, принимающих препараты, содержащие метформин, следует с осторожностью начинать терапию препаратами, способными резко ухудшить функцию почек (например, гипотензивные препараты, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)). К другим факторам риска относятся: злоупотребление алкоголем, нарушение функции печени, неадекватно контролируемый СД, 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. Данные лабораторного и инструментального обследования: снижение pH крови (< 7,35), увеличение концентрации лактата в сыворотке крови > 5 ммоль/л, а также увеличенный анионный интервал и увеличение соотношения лактат/пируват.

При подозрении на лактоацидоз следует прекратить терапию метформинсодержащими лекарственными средствами, пациента следует немедленно госпитализировать.

Контроль функции почек

Перед началом терапии следует определить СКФ, а также контролировать данный показатель периодически на фоне терапии препаратом. Применение метформинсодержащих препаратов (таких, как комбинация вилдаглиптин + метформин) 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 комбинация вилдаглиптин + метформин) для подбора минимальной дозы, обеспечивающей адекватный гликемический эффект, с регулярным контролем функции почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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, оказывающими выраженное влияние на гемодинамику или ингибирующими почечный транспорт и повышающими системную экспозицию метформина.

Применение йодсодержащих рентгенконтрастных средств для внутрисосудистого введения

Внутривенное введение рентгеноконтрастных йодсодержащих средств может продуцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, приводя к аккумуляции метформина в организме и увеличению риска развития лактоацидоза. Прием метформинсодержащих препаратов (таких, как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует временно прекратить перед процедурой или на время 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 комбинация вилдаглиптин + метформин). Алкогольная интоксикация ассоциирована с увеличением риска лактоацидоза, 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 метформинсодержащие препараты (такие, как комбинация вилдаглиптин + метформин), 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентов определение концентрации витамина B_{12} 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 комбинация вилдаглиптин + метформин) следует немедленно прекратить.

Хирургические вмешательства

На время хирургических вмешательств с общей, спинальной или эпидуральной анестезией (за исключением малых операций, не связанных с употреблением пищи и жидкости) применение метформинсодержащих 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 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, комбинацию вилдаглиптин + метформин не следует применять у пациентов с заболеваниями печени и нарушениями биохимических показателей функции печени.

Ухудшение состояния пациентов с СД 2 типа, ранее отвечавших на терапию

При выявлении отклонений 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 незамедлительно прекратить применение препарата и провести необходимые меры 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 комбинацией вилдаглиптин + метформин возможно после окончания острого периода.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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 в сутки) клинически значимых фармакокинетических воздействий 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 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 (CYP), маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 СД 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином), не установлено.

Метформин

Фуросемид

Увеличивает C_{max} и 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 рентгенетоконтрастные средства

Прием метформинсодержащих препаратов (таких, как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует временно отменить до процедуры или на время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее 48 часов после проведения процедуры, после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Препараты, снижающие клиренс метформина

Сопутствующее применение препаратов, влияющих на общие системы канальцевого транспорта, принимающих 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При совместном применении с метформином:

- ингибиторы OCT1 (такие, как верапамил) могут снижать гипокликемическое 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 (такими, как комбинация вилдаглиптин + метформин) 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 бета-2-симпатомиметики повышают гликемию вследствие стимуляции бета-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 вилдаглиптина в комбинации с метформином у беременных женщин 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 грудное молоко лактирующих животных. Нет данных о проникновении вилдаглиптина в грудное молоко человека. Метформин в небольших количествах проникает в женское грудное молоко.

В связи с невозможностью исключения риска возникновения НР у ребенка применение комбинации вилдаглиптин + метформин во время грудного вскармливания противопоказано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фертильность

Исследований влияния комбинации вилдаглиптин + метформин на фертильность 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 препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне применения препарата следует воздерживаться от управления транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 АПФ. 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 ВНГ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Частота НР со стороны ЖКТ на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином составляла 13,2 % (при применении 50 мг 1 раз в день или 2 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.

Частота нежелательных реакций установлена следующим образом:

очень часто ≥ 1/10;

часто ≥ 1/100, но < 1/10;

нечасто ≥ 1/1000, но < 1/100;

редко ≥ 1/10000, но < 1/1000;

очень редко < 1/10 000,

частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно.

НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов.

НР, возможные при применении комбинации вилдаглиптина и метформина

Нарушение 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 СД 2 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 день в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него, частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

<u>В комбинации с препаратами сульфонилмочевины</u>

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.

Нарушение метаболизма и питания: часто – гипогликемия.

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

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

<u>Вилдаглиптин в монотерапии</u>

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

Нарушение метаболизма и питания: нечасто – гипогликемия.

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

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – запор.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – периферические отеки.

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и меформином не отмечалось клинически значимого повышения частоты вышеуказанных НР, отмечавшиеся 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 гипогликемиии 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 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

Нарушение 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Пациента следует предупредить о том, что в случае возникновения любых НР (как указанных, так и не указанных выше) необходимо обратиться к врачу.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о 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: 8 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

НГКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Телефон: +374 60 83-00-73, +374 10 23-08-96, +374 10 23-16-82

Телефон горячей линии:

+374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

https://www.pharm.am

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

https://www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Нур-Султан, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13

(БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 7172-78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

https://www.ndda.kz

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: +996 312 21-92-78

Телефон горячей линии фармаконадзора: 0800-800-26-26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

https://www. dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Вилдаглиптин

Симптомы

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лечение

Выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) 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 входят два гипогликемических средства 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 в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 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 повышение содержания как базального, так и постпрандиального эндогенного 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Безопасность и эффективность отдельных компонентов препарата, а также одновременное их применение были изучены ранее и в клинических исследованиях, где установлен дополнительный положительный эффект добавления вилдаглиптина к терапии метформином у пациентов с неадекватно контролируемым СД 2 типа.

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

Вилдаглиптин

Применение вилдаглиптина у пациентов с СД 2 типа 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 бета-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 СД 2 типа вызывало значительное улучшение показателей функции бета-клеток.

Степень улучшения функции бета-клеток зависит от степени их исходного повреждения, так у людей без сахарного диабета (с нормальной концентрацией глюкозы в крови) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает концентрацию глюкозы в крови. Повышая концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность альфа-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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Метформин улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с СД 2 типа, 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 сахарным диабетом 2 типа, 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 было 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 показана биоэквивалентность по показателям площади под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин в трех разных дозировках (50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг, 50 мг + 1000 мг) и вилдаглиптина и метформина, принятых в соответствующих дозах в виде отдельных таблеток.

Прием пищи не влияет на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе комбинированного препарата. Значения C_{max} и AUC метформина в составе препарата фиксированной комбинации 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 (TC_{max}) от 2,0 до 4,0 часов. Подобные изменения C_{max} и AUC на фоне приема пищи отмечались 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 фиксированной комбинации не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

Вилдаглиптин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 увеличивается 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 (V_{ss}) 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.

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* вилдаглипин 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 (нелинейность)

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 случаях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пол

У пациентов мужского и женского 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 величины ИМТ.

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.

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. Корреляция 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 раз, а метаболита BQS867 – в 1,4, 2,7 и 7,3 раз у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Ограниченные данные 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. Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограничено (3 % при проведении процедуры длительностью более 3-4 часов через 4 часа после однократного приема препарата).

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

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.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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.

Фармакокинетика в особых случаях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Пол

У пациентов мужского и женского пола с СД 2 типа не отмечено значимых различий фармакокинетических параметров метформина. Аналогичным образом в клинических исследованиях не отмечено изменения гипогликемического эффекта метформина у мужчин и женщин с СД 2 типа.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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 пожилого возраста (65 лет и старше)

По ограниченным данным фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев в 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 комбинации вилдаглиптин + метформин возможно только при нормальном КК.

Дети

Фармакокинетика метформина у детей в возрасте не менее 10 лет не изучалась. Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Этническая принадлежность

Нет доказательств влияния этнической принадлежности пациентов на фармакокинетические особенности метформина.

В контролируемых клинических исследованиях метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа различной этнической принадлежности гипогликемическое действие проявлялось в одинаковой степени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактоза безводная

Повидон К-30

Кросповидон

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный гидрофобный

Пленочная оболочка: сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу), титана диоксид (Е171)

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактоза безводная

Повидон К-30

Кросповидон

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный гидрофобный

Пленочная оболочка: сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу), тальк, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172)

Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактоза безводная

Повидон К-30

Кросповидон

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный гидрофобный

Пленочная оболочка: сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу), тальк, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой, или материала комбинированного на основе алюминиевой фольги (ОПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой.
По 30 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.
3, 6, 12 или 18 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или одна банка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «ВЕРТЕКС»
Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А
Телефон: 8 (800) 2000 305
Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь, Республике Казахстан, Кыргызской Республике:
АО «ВЕРТЕКС»
Адрес: Российская Федерация, 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А
Телефон: 8 (800) 2000 305
Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.01.2025 № 1523
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Вилдаглиптин + Метформин ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.