

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глипвило, 50 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вилдаглиптин.

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Глипвило показан для применения у взрослых.

Сахарный диабет (СД) 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- в качестве монотерапии в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с наличием противопоказаний к применению/непереносимости метформина или в случае неэффективности метформина;
- в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений;
- в составе двухкомпонентной комбинированной терапии: с метформином или тиазолидиндионом, или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
- в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне максимально переносимой дозы производного сульфонилмочевины или при наличии противопоказаний к применению/непереносимости метформина;
- в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином, у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином на фоне диетотерапии и физических упражнений, и не достигших адекватного контроля гликемии;

- в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с инсулином и метформином, у пациентов, ранее получавших инсулин в стабильной дозе и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу препарата Глипвило следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости.

Рекомендуемая доза составляет 50 мг 1 или 2 раза в день. Максимальная суточная доза препарата составляет 100 мг.

Рекомендуемая доза препарата в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом или инсулином (в комбинации с метформином или без метформина), составляет 50 мг или 100 мг в сутки.

Рекомендуемая доза препарата Глипвило в составе двойной комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. В этой популяции пациентов эффективность препарата Глипвило в дозе 100 мг в сутки была сходной с таковой в дозе 50 мг в сутки.

Рекомендованная доза препарата Глипвило в составе тройной комбинированной терапии (вилдаглиптин + производные сульфонилмочевины + метформин) составляет 100 мг в сутки.

Если цели гликемического контроля не достигнуты на фоне применения максимальной суточной дозы 100 мг, следует рассмотреть возможность добавления к терапии препаратом Глипвило других гипогликемических препаратов, таких как метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндион или инсулин.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин/1,73 м²) и средней степени с СКФ 50–60 мл/мин/1,73 м² не требуется коррекции режима дозирования препарата. У пациентов с нарушением функции почек средней степени с СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² и тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), включая терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП) у пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа, препарат следует применять в дозе 50 мг 1 раз в сутки.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата Глипвило.

Дети

Поскольку опыта применения вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет нет, не рекомендуется применять этот препарат у пациентов данной категории.

Способ применения

Дозу 50 мг в сутки следует принимать 1 раз в день утром, дозу 100 мг в сутки следует делить на 2 приема – по 50 мг утром и вечером. В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее. При этом следует избегать принятия удвоенной дозы в один день.

Препарат Глипвило принимают внутрь независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину и (или) к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность, грудное вскармливание (в связи с недостатком соответствующих данных) (см. раздел 4.6.).
- Сахарный диабет 1 типа.
- Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе).
- Нарушения функции печени, включая пациентов с повышенной активностью «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ)) в 3 и более раз выше верхней границы нормы, (3×ВГН).
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у этой группы пациентов).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

В доклинических исследованиях при применении в дозах, в 200 раз превышающих рекомендованные для человека, препарат не вызывал нарушений фертильности.

При необходимости проведения пациенту инсулинотерапии вилдаглиптин применяют только в комбинации с инсулином.

Препарат Глипвило противопоказан пациентам с СД 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Сердечная недостаточность

Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять вилдаглиптин у пациентов данной категории.

Не рекомендуется применение вилдаглиптина у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA, ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у пациентов этой группы.

Нарушение функции почек

Поскольку опыт применения вилдаглиптина у пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа, ограничен, препарат рекомендуется применять с осторожностью у данной категории пациентов.

Нарушения функции печени

Поскольку в редких случаях при применении вилдаглиптина отмечалось повышение активности aminotransфераз (как правило, без клинических проявлений), перед применением вилдаглиптина, а также регулярно в ходе первого года применения препарата (1 раз в 3 месяца), рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При выявлении повышения активности aminotransфераз следует провести повторное исследование с целью подтверждения результата, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до их нормализации. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить.

При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения вилдаглиптина терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

Гипогликемия

Известно, что препараты сульфонилмочевины могут провоцировать развитие гипогликемии. Существует риск развития гипогликемии при одновременном применении вилдаглиптина с препаратами сульфонилмочевины. При необходимости следует

рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины с целью минимизировать риск развития гипогликемии.

Острый панкреатит

Применение вилдаглиптина связано с риском развития острого панкреатита. Следует проинформировать пациента о симптомах, характерных для острого панкреатита. При подозрении на острый панкреатит вилдаглиптин следует отменить. Не следует возобновлять терапию вилдаглиптином, если острый панкреатит был подтвержден. У пациентов с острым панкреатитом в анамнезе применять вилдаглиптин следует с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

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

Клинически значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении СД 2 типа (глибенкламид, пиоглитазон, метформин) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипин, дигоксин, рамиприл, симvastатин, валсартан, варфарин) не установлено.

Тиазиды, глюкокортикостероиды, препараты гормонов щитовидной железы, симпатомиметики могут снижать гипогликемическое действие вилдаглиптина, как и других пероральных противодиабетических препаратов.

Частота развития ангионевротического отека была выше при одновременном применении вилдаглиптина с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, при этом была сходной с таковой в контрольной группе. В большинстве случаев ангионевротический отек был средней степени тяжести и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточных данных по применению вилдаглиптина у беременных нет, в связи с чем препарат Глипвило не следует применять при беременности. В доклинических исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность при применении в высоких дозах, потенциальный риск для человека неизвестен.

Лактация

Препарат Глипвило противопоказан в период грудного вскармливания, поскольку неизвестно, проникает ли вилдаглиптин в грудное молоко у человека.

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

Исследования влияния вилдаглиптина на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. При развитии головокружения на фоне применения препарата пациентам не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При применении вилдаглиптина в монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций (НР) были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Корреляции между частотой НР и возрастом, полом, этнической принадлежностью, продолжительностью применения или режимом дозирования не выявлено.

Резюме нежелательных реакций

НР сгруппированы в соответствии с классификацией системно-органных классов (СОК). В пределах каждой группы НР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. В пределах каждой группы частоты встречаемости НР указаны в порядке уменьшения тяжести. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития указанных НР не представляется возможным).

При применении вилдаглиптина в монотерапии

Инфекции и инвазии:

очень редко – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение;

нечасто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – периферические отеки.

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто – запор.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – артралгия.

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином

Нарушения метаболизма и питания:

часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – тремор, головная боль, головокружение;

нечасто – повышенная утомляемость.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – тошнота.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки в комбинации с производными сульфонилмочевины

Инфекции и инвазии:

очень редко – назофарингит.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – тремор, головокружение, головная боль, астения.

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто – запор.

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки в комбинации с тиазолидиндионом

Нарушения метаболизма и питания:

часто – увеличение массы тела;

нечасто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

нечасто – головная боль, астения.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – периферические отеки.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином (с метформином или без него)

Нарушения метаболизма и питания:

часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, озноб.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс;

нечасто – диарея, метеоризм.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином

Нарушения метаболизма и питания:

часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение, тремор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – гипергидроз.

Общие нарушения и нарушения в месте введения:

часто – астения.

Пострегистрационные исследования

В ходе проведения пострегистрационных исследований были получены сообщения о развитии нижеперечисленных нежелательных реакций, частоту которых достоверно определить не представляется возможным (т. к. они получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера), в связи с чем их частота развития классифицирована как «неизвестно».

Желудочно-кишечные нарушения: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит (разрешившийся самостоятельно после отмены лекарственного препарата), нарушение показателей активности «печеночных» ферментов (разрешившееся самостоятельно после отмены лекарственного препарата) в плазме крови.

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миалгия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота развития ангионевротического отека на фоне терапии вилдаглиптином составляла $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ (грация «редко») и была сходной с таковой в контрольной группе. Наиболее часто случаи ангионевротического отека отмечались при применении препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. В большинстве случаев ангионевротический отек был средней степени тяжести 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 разрешились самостоятельно без осложнений после прекращения терапии. При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота увеличения активности «печеночных» ферментов (АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$) составляла 0,2 % или 0,3 % соответственно (по сравнению с 0,2 % в контрольной группе). Увеличение активности «печеночных» ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

При применении вилдаглиптина в монотерапии

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций (0,3 %) была не выше таковой в группе плацебо (0,6 %) или препарата сравнения (0,5 %).

На фоне монотерапии вилдаглиптином в дозе 100 мг в сутки частота развития гипогликемии без увеличения степени тяжести состояния составляла 0,4 %, что сопоставимо с препаратом сравнения и плацебо (0,2 %).

Масса тела не изменялась по сравнению с исходной в клинических исследованиях, когда вилдаглиптин 100 мг в сутки применяли в качестве монотерапии (-0,3 кг и -1,3 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

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

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином или плацебо в сочетании с метформином не было зарегистрировано случаев отмены терапии в связи с развитием НР.

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином гипогликемия отмечалась в 1 % случаев по сравнению с 0,4 % в группе, получавшей плацебо и метформин. В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

По данным, полученным в ходе клинических исследований, масса тела не изменялась по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей вилдаглиптин 100 мг в сутки в комбинации с метформином (+0,2 кг и -1,0 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений 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.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки в комбинации с производными сульфонилмочевины

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг/сут в комбинации с глимепиридом производное сульфонилмочевины общая частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составила 0,6 % по сравнению с 0 % в группе плацебо + глимепирид.

Частота развития гипогликемии у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг в сутки одновременно с глимепиридом, составила 1,2 % по сравнению с 0,6 % в группе применения плацебо и глимепирида. В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

Масса тела не изменялась по сравнению с исходной в клинических исследованиях, когда вилдаглиптин в дозе 50 мг 1 раз в сутки добавляли к глимепириду (-0,1 кг и -0,4 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки в комбинации с тиазолидиндионом

При применении комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки с тиазолидиндионом и комбинации плацебо с тиазолидиндионом случаев отмены терапии в связи с развитием НР не отмечалось.

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки в комбинации с пиоглитазоном отмечалось развитие гипогликемии в 0,6 % случаев, а у пациентов, получавших плацебо + пиоглитазон, – в 1,9 % случаев. В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

В исследовании применения вилдаглиптина в качестве дополнительной терапии к пиоглитазону абсолютное увеличение массы тела в группе плацебо и вилдаглиптина 100 мг в сутки составило 1,4 и 2,7 кг соответственно.

При добавлении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки к пиоглитазону в дозе 45 мг в сутки частота развития периферических отеков составляла 7 % по сравнению с 2,5 % в группе монотерапии пиоглитазоном.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином (с метформином или без него)

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином (при сопутствующей терапии метформином или без нее) частота отмены терапии вследствие развития побочных эффектов была равна 0,3 % в группе терапии вилдаглиптином, в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

При одновременном применении комбинации вилдаглиптина и инсулина (в комбинации с метформином или без метформина) не отмечалось увеличения риска развития гипогликемии по сравнению с группой пациентов, получавших комбинацию плацебо и инсулина (14 % в группе вилдаглиптина и 16,4 % в группе плацебо). У 2 пациентов в группе вилдаглиптина и у 6 пациентов в группе плацебо развилась гипогликемия тяжелой степени. На момент завершения исследования препарат не оказывал влияния на среднюю массу тела (масса тела увеличилась на +0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, а в группе плацебо осталась неизменной).

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином

Случаев отмены препарата, связанных с НР, в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом отмечено не было. в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота отмены препарата, связанной с 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 был зарегистрирован 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).

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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

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

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

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

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Вилдаглиптин хорошо переносится при применении в дозе до 200 мг в сутки.

При применении препарата в дозе 400 мг в сутки может наблюдаться боль в мышцах, редко – легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение активности липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы до 600 мг в сутки возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезиями и повышением активности креатинфосфокиназы (КФК), АСТ, С-реактивного белка и миоглобина. Все симптомы передозировки и лабораторные отклонения обратимы после прекращения приема препарата.

Лечение

Выведение препарата посредством диализа маловероятно. Однако основной метаболит гидролиза (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)

Код АТХ: A10BH02

Механизм действия

Вилдаглиптин – представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), улучшающим гликемический контроль. Ингибирование вилдаглиптином ДПП-4 приводит к увеличению базального и постпрандиального эндогенного уровня инкретиновых гормонов – глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП).

Фармакодинамические эффекты

При применении вилдаглиптина в дозе 50–100 мг в сутки у пациентов с СД 2 типа отмечается улучшение функции β -клеток поджелудочной железы. Степень улучшения функции β -клеток зависит от степени их исходного повреждения; так у лиц без СД 2 типа (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 во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентрации ГПП-1 и ГИП, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как во время, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечается снижение концентрации липидов в плазме крови после приема пищи, однако этот эффект не связан с его действием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы.

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

При применении вилдаглиптина у 5795 пациентов с СД 2 типа в течение 52 недель в монотерапии или в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, или инсулином отмечалось достоверное длительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы крови натощак.

При применении комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве начальной терапии у пациентов с СД 2 типа в течение 24 недель отмечалось дозозависимое снижение концентрации HbA1c в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев у пациентов с СД 2 типа с нарушением функции почек средней ($СКФ \geq 30$, < 50 мл/мин/1,73 м²) или тяжелой ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м²) степени отмечалось клинически значимое снижение концентрации HbA1c по сравнению с плацебо.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с/без метформина и инсулином (средняя доза 41 ЕД/сут) было продемонстрировано снижение показателя HbA1c на 0,77 % от исходного среднего значения 8,8 % со статистически достоверной разницей с плацебо 0,72 %. Частота гипогликемии в группе вилдаглиптина сравнима с таковой в группе плацебо.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с метформином (> 1500 мг/сут) и глимепиридом (≥ 4 мг/сут) было показано статистически значимое снижение уровня HbA1c на 0,76 % от исходного среднего значения 8,8 %.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

После приема внутрь натошак вилдаглиптин быстро всасывается, его максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) 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 абсорбции и площадь под кривой «концентрация-время» (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

Вилдаглиптин слабо связывается с белками плазмы крови (9,3 %) и в равной мере распределяется между плазмой крови и эритроцитами. Средний объем распределения вилдаглиптина в равновесном состоянии после внутривенного введения (V_{ss}) составляет 71 литр.

Биотрансформация

Основным путем выведения вилдаглиптина является биотрансформация. В организме человека 69 % дозы подвергается биотрансформации. Основной метаболит – LAY151 (57 % дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента. Около 4 % дозы препарата подвергается амидному гидролизу.

В доклинических исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз вилдаглиптина. Вилдаглиптин метаболизируется без участия изоферментов цитохрома P450. Вилдаглиптин не является субстратом изоферментов P450 (CYP), не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450.

Элиминация

После приема внутрь приблизительно 85 % дозы выводится почками и 15 % дозы – через кишечник. Почечная экскреция вилдаглиптина в неизмененном виде составила 23 %. При внутривенном введении средний период полувыведения ($T_{1/2}$) достигает 2 часов, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составлял 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет около 3 часов, независимо от дозы.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика в особых случаях

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени AUC вилдаглиптина увеличивалась по сравнению со здоровыми добровольцами в 1,4, 1,7 и 2 раза соответственно. AUC метаболита LAY151 увеличивалась в 1,6, 3,2, и 7,3 раза, а метаболита BQS867 – в 1,4, 2,7, и 7,3 раза у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией ХБП указывают на то, что показатели данной группы схожи с таковыми у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Концентрация метаболита LAY151 у пациентов с терминальной стадией ХБП увеличивалась в 2–3 раза по сравнению с концентрацией у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

При применении препарата у пациентов с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы.

Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограничено (через 4 часа после однократного приема составляет 3 % при длительности процедуры более 3–4 часов).

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести (6–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 20 % и 8 % соответственно. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (10–12 баллов по шкале Чайлд-Пью) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22 %. Увеличение или уменьшение максимальной биодоступности вилдаглиптина, не превышающее 30 %, не является клинически значимым. Корреляции между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлено.

Лица пожилого возраста (65 лет и старше)

У здоровых людей пожилого возраста (≥ 70 лет) общее воздействие вилдаглиптина (100 мг один раз в сутки) увеличивалось на 32 %, при этом $C_{\max}$ увеличивалось на 18 % по сравнению с молодыми здоровыми людьми (18–40 лет). Тем не менее эти изменения не считаются клинически значимыми. Ингибирование ДПП-4 вилдаглиптином не зависит от возраста пациента в пределах исследованных возрастных групп.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112

Гипролоза, тип EF

Гипролоза низкозамещенная

Карбоксиметилкрахмал натрия, тип А

Кремния диоксид коллоидный

Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 2, 4, 6 или 7 блистеров по 14 таблеток или по 2, 4 или 6 блистеров по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

50059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
ЛП-№(000662)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 5 апреля 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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