

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вилдаглиптин, 50 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вилдаглиптин.

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки с фаской с двух сторон, белого или почти белого цвета. Допускается мраморность.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Вилдаглиптин показан к применению при сахарном диабете 2 типа у взрослых пациентов (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 Вилдаглиптин следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости.

Рекомендуемая доза препарата Вилдаглиптина 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/сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЗВУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Рекомендуемая доза препарата Вилдаглиптин в составе тройной комбинированной терапии (вилдаглиптин + производные сульфонилмочевины + метформин) составляет 100 мг/сутки.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования препарата Вилдаглиптин.

Пациенты с нарушениями функции почек

Не требуется коррекция режима дозирования препарата у пациентов с нарушением функции почек лёгкой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) и средней степени (СКФ 50–60 мл/мин/1,73 м²). У пациентов с нарушением функции почек средней степени (СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м²) и тяжёлой 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.

Дети

Эффективность и безопасность препарата Вилдаглиптин у детей до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

Препарат Вилдаглиптин принимают внутрь независимо от приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к вилдаглиптину или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1;
- 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 в анамнезе).
- нарушения функции печени, включая пациентов с повышенной активностью «печёночных» ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 и более раз выше верхней границы нормы, ($3 \times \text{ВГН}$);
- 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

При необходимости инсулинотерапии препарат Вилдаглиптин применяют только в комбинации с инсулином. Препарат противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 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 препарат 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 aminотрансфераз (как правило, без клинических проявлений), перед применением препарата Вилдаглиптин, а также и регулярно в ходе первого года применения препарата (1 раз в 3 месяца), рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При выявлении повышения активности aminотрансфераз 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 препарата Вилдаглиптин 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 препарата Вилдаглиптин связано с риском развития острого панкреатита. Следует проинформировать пациента о симптомах, характерных для острого панкреатита. При подозрении на острый панкреатит препарат следует отменить. Не следует возобновлять терапию, если острый панкреатит был подтвержден. У пациентов с острым панкреатитом в анамнезе применять препарат Вилдаглиптин следует с осторожностью.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия с другими одновременно принимаемыми препаратами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

Клинически значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (с глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (с амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином, диноксином) не установлено.

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

Частота развития ангионевротического отека возрастает при одновременном применении вилдаглиптина с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), в большинстве случаев выраженность ангионевротического отека была средней степени тяжести и он 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 противопоказан во время беременности. В доклинических исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность при применении в высоких дозах, потенциальный риск для человека неизвестен.

Лактация

Препарат Вилдаглиптин 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 или 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.

Частота развития ангионевротического отека на фоне терапии вилдаглиптином составляла $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ (градация «редко») и была сходной с таковой в контрольной группе. Наиболее часто случаи ангионевротического отека отмечались при применении препарата в комбинации с ингибиторами АПФ. 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 препаратом. При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота увеличения активности «печёночных» ферментов (АЛТ или АСТ $\geq 3 \times$ ВГН) составляла 0,2% или 0,3%, соответственно (по сравнению с 0,2% в контрольной группе). Увеличение активности «печёночных» ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

Резюме нежелательных реакций

НР распределены по системно-органным классам. В пределах каждой группы органов и систем органов НР перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. В пределах каждой группы частоты встречаемости НР указаны в порядке уменьшения тяжести.

Для оценки частоты встречаемости НР использовались следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$), частота неизвестна (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НР не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна).

При применении вилдаглиптина в монотерапии

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг/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/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/сутки применяли в качестве монотерапии (−0,3 кг и −1,3 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

<i>Инфекции и инвазии:</i>	
очень редко	инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
нечасто	гипогликемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
часто	головокружение
нечасто	головная боль
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	
нечасто	запор
<i>Нарушения со стороны сосудов:</i>	
нечасто	периферические отёки
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</i>	
нечасто	артралгия

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/сутки в комбинации с метформином

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг/сутки в комбинации с метформином или плацебо в сочетании с метформином случаев отмены терапии в связи с развитием нежелательных

реакций не отмечалось.

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг/сутки в комбинации с метформином гипогликемия отмечалась в 1 % случаев (в группе плацебо + метформин — 0,4%).

В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжёлой степени.

Масса тела не изменялась по сравнению с исходной в клинических исследованиях при применении комбинации вилдаглиптина 100 мг/сутки и метформина (+0,2 кг и –1 кг в группах вилдаглиптина и плацебо, соответственно).

<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>	
часто	гипогликемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
часто	тремор, головная боль, головокружение
нечасто	повышенная утомляемость
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	
часто	тошнота

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 сахарном диабете 2 типа не выявило отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков.

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

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг/сутки в комбинации с глимепиридом частота отмены терапии в связи с развитием НР составляла 0,6% (по сравнению с 0% в группе плацебо + глимепирид).

Частота развития гипогликемии пациентов, получавших вилдаглиптина в дозе 50 мг/сутки вместе с глимепиридом, составила 1,2% (по сравнению с 0,6% в группе плацебо + глимепирид). В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжёлой 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).

<i>Инфекции и инвазии:</i>	
очень редко	назофарингит
<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>	
часто	гипогликемия
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	
нечасто	запор
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
часто	тремор, головная боль, головокружение, астения

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

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

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг/сутки + пиоглитазон отмечалось развитие гипогликемии в 0,6% случаев, а у пациентов, получавших плацебо + пиоглитазон — в 1,9% слу-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

чаев. В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжёлой степени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

При добавлении вилдаглиптина в дозе 100 мг/сутки к пиоглитазону в дозе 45 мг/сутки частота развития периферических отёков составляла 7% (по сравнению с 2,5% на фоне монотерапии пиоглитазоном).

<i>Нарушения со стороны сосудов:</i>	
часто	периферические отёки
<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>	
часто	увеличение массы тела
нечасто	гипогликемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
нечасто	головная боль, астения

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

При применении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации с метформином или без метформина) частота отмены терапии вследствие развития побочных эффектов была равна 0,3% в группе терапии вилдаглиптином, в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

При применении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации с метформином или без метформина) не отмечалось увеличения риска развития гипогликемии по сравнению с комбинацией плацебо + инсулин (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 тяжёлой 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).

<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
часто	головная боль, озноб
<i>Желудочно-кишечные нарушения:</i>	
часто	тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс
нечасто	диарея, метеоризм
<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>	
часто	гипогликемия

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки 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 отмечен один эпизод гипогликемии тяжёлой 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

<i>Нарушения метаболизма и питания:</i>	
часто	гипогликемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы:</i>	
часто	головокружение, тремор
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i>	
часто	гипергидроз
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения:</i>	
часто	астения

Пострегистрационные исследования

Во время проведения пострегистрационных исследований были выявлены следующие НР (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НР не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как «частота неизвестна»).

Желудочно-кишечные нарушения: частота неизвестна — панкреатит.

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

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых НР 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>.

4.9. Передозировка

Симптомы

Вилдаглиптин хорошо переносится при применении в дозе до 200 мг/сутки. При применении препарата в дозе 400 мг/сутки может наблюдаться боль в мышцах, редко — лёгкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отёки и транзиторное повышение активности липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сутки возможно развитие отёков конечностей, сопровождающихся парестезиями и повышением активности креатинфосфокиназы и АСТ, С-реактивного белка и миоглобина. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей обратимы после прекращения применения препарата.

Лечение

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 инкретинных гормонов — глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП).

Фармакодинамические эффекты

При применении вилдаглиптина в дозе 50–100 мг/сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечается улучшение функции β -клеток поджелудочной железы. Степень улучшения функции β -клеток зависит от степени их исходного повреждения; так у лиц без сахарного диабета 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 приёма пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечается снижение концентрации липидов в плазме крови после приёма 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.

Клиническая эффективность и безопасность

При применении вилдаглиптина у 5795 пациентов с сахарным диабетом 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 сахарным диабетом 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 сахарным диабетом 2 типа с нарушением функции почек средней (СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м²)

или тяжёлой (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) степени отмечалось клинически значимое снижение концентрации HbA1c по сравнению с плацебо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТВЕТУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с/без метформина(-а) и инсулином(-а) (средняя доза 41 ЕД/сутки) 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

Абсорбция

При приёме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, а его максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 1,75 часа после приёма. При одновременном приёме с пищей скорость абсорбции вилдаглиптина снижается незначительно: отмечается уменьшение $C_{\max}$ на 19% и увеличение времени её достижения до 2,5 часов. Однако приём пищи не оказывает влияния на степень абсорбции и площадь под кривой «концентрация — время» (AUC).

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

Распределение

Степень связывания вилдаглиптина с белками плазмы крови низкая (9,3%). Вилдаглиптин распределяется равномерно между плазмой крови и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит, предположительно, экстраваскулярно, объём распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения (V_{ss}) составляет 71 л.

Биотрансформация

Основным путем выведения вилдаглиптина является биотрансформация. В организме человека 69% дозы препарата подвергается метаболтзму. 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 приёма препарата внутрь около 85% дозы выводится почками и 15% — через кишечник. Почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При внутривенном введении средний период полувыведения ($T_{1/2}$) достигает 2 часов, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 л/ч и 13 л/ч, соответственно. $T_{1/2}$ после приёма внутрь составляет около 3 часов, независимо от дозы.

Особые группы пациентов

Пол, индекс массы тела и этническая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику вилдаглиптина.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек лёгкой, средней или тяжёлой 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 лёгкой, средней и тяжёлой степеней, соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией ХБП указывают на то, что показатели у данной группы схожи с таковыми у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой 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 тяжёлой степени.

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

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

Печёночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени лёгкой 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 тяжёлой 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

Максимальное увеличение биодоступности препарата на 32% (увеличение $C_{\max}$ на 18%) у пациентов старше 70 лет не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Дети

Фармакокинетика вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Микrokристаллическая целлюлоза тип 200

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия тип А

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20, 28, 30, 56 или 60 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (HDPE), с защёлкивающейся или с завинчивающейся крышкой, содержащей влагопоглотитель или с крышкой без влагопоглотителя с влагопоглотителем в пакете. Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.

На каждую банку наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984–28–40

e-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984–28–40

e-mail: info@mirpharm.ru

Контакты для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984–28–47

e-mail: pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТВЕТУ
от 05.06.2024 № 11234
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)