

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Вилдаглиптин Медисорб, 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 – 48 мг (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Вилдаглиптин Медисорб показан для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями) у взрослых пациентов:

- 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 Медисорб следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости.

Взрослые

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

Дозу 50 мг/сут следует принимать 1 раз в день утром, дозу 100 мг/сут 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.

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

Рекомендованная доза препарата Вилдаглиптин Медисорб 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 Вилдаглиптин Медисорб других гипогликемических препаратов, таких, как метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндион или инсулин.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями 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 коррекция 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 пожилого возраста

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

Дети

Поскольку опыта применения препарата Вилдаглиптин Медисорб у детей и подростков младше 18 лет нет, не рекомендуется применять препарат у пациентов данной категории (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Препарат Вилдаглиптин Медисорб принимают внутрь независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность (в связи с недостатком соответствующих данных).
- Грудное вскармливание (в связи с недостатком соответствующих данных).
- СД 1 типа.
- Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактацидоз (в том числе в анамнезе).
- Нарушения функции печени, включая пациентов с повышенной активностью «печеночных» 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).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В доклинических исследованиях при применении в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые для человека, препарат не вызывал нарушений фертильности (см. раздел 4.6.).

При необходимости инсулинотерапии вилдаглиптин применяют только в комбинации с инсулином. Препарат противопоказан у пациентов с СД 1 или для лечения диабетического кетоацидоза (см. раздел 4.3.).

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 (см. раздел 4.2.).

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 (см. раздел 4.3.).

Нарушения функции печени

Поскольку в редких случаях при применении вилдаглиптина отмечалось повышение активности aminotransferaz (как правило, без клинических проявлений), перед применением вилдаглиптина, 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 aminotransferaz 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

Препарат Вилдаглиптин Медисорб содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

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 P450 (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 СД 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином)

или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином) 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 (АПФ), 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 противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3.).

Лактация

Вилдаглиптин противопоказан в период грудного вскармливания, поскольку неизвестно, проникает ли вилдаглиптин в грудное молоко у человека (см. раздел 4.3.).

Фертильность

В доклинических исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность при применении в высоких дозах, потенциальный риск для человека неизвестен.

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 «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.

Резюме нежелательных реакций

НР распределены по системно-органным классам (СОК). 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 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).

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.

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/сут 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 в сутки в комбинации с метформином гипогликемия отмечалась в 1 % случаев (в группе плацебо + метформин нечасто (0,4%)).

В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

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

Нарушения метаболизма и питания:

часто - гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто - тремор, головная боль, головокружение;

нечасто - повышенная утомляемость.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто - тошнота.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо 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/сут в комбинации с производными сульфонилмочевины

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

Частота развития гипогликемии пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут вместе с глимепиридом, составила 1,2% (по сравнению с 0,6% в группе плацебо + глимепирид). 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 один раз в сутки добавляли к глимепириду (-0,1 кг и -0,4 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Инфекции и инвазии:

очень редко - назофарингит.

Нарушения метаболизма и питания:

часто - гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто - тремор, головная боль, головокружение, астения.

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто - запор.

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

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

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки + пиоглитазон 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/сут частота развития периферических отеков составляла 7% (по сравнению с 2,5% на фоне монотерапии пиоглитазоном).

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)

При применении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации с метформином или без метформина) частота отмены терапии вследствие развития НР 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 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).

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 два 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 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).

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 реакции в месте введения:

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 «печеночных» ферментов (разрешившееся самостоятельно после отмены лекарственного препарата).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

частота неизвестна - крапивница, эксфолиативное и буллезное поражения кожи, включая буллезный пемфигоид, кожный васкулит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

частота неизвестна - миалгия.

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

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»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Вилдаглиптин хорошо переносится при применении в дозе до 200 мг/сут.

При применении препарата в дозе 400 мг/сут 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 вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезиями и повышением активности креатинфосфокиназы, С-реактивного белка и миоглобина, активности АСТ. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения, дипептидилпептидазы-4 ингибитор.

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 инсулиотропного 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 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 метформином(а) и инсулином(а) (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

Абсорбция

При приеме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, а 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

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

Биотрансформация

Основным путем выведения вилдаглиптина является биотрансформация. В организме человека 69% дозы препарата подвергается биотрансформации. Основной метаболит

LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза циано-компонента. 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 препарата внутрь около 85% дозы выводится почками и 15% — через кишечник. Почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При внутривенном введении 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.

Фармакокинетика в особых случаях

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.

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 степеней 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).

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

У здоровых пожилых людей (≥ 70 лет) общее воздействие вилдаглиптина (100 мг один раз в сутки) увеличивалось на 32 %, при этом пиковая концентрация в плазме крови увеличивалась 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

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Карбоксиметилкрахмал натрия

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 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112 или 120 таблеток в банки полимерные для лекарственных средств (в комплекте с крышками) из полиэтилена, или в банки

полимерные из полиэтилена или полипропилена с винтовой горловиной и крышкой навинчиваемой из полиэтилена для витаминов и лекарственных средств.

Каждую банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

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

Акционерное общество «Медисорб»,

Адрес: 614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Телефон/факс: +7 (342) 259-41-41

Электронная почта: info@medisorb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»,

Адрес: 614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Телефон/факс: +7 (342) 259-41-41

Электронная почта: info@medisorb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001516)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 07 декабря 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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