

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Агарт, 50 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вилдаглиптин.

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, плоские таблетки с фаской, от желтовато-белого до светло-серого цвета, с гравировкой «АА3» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Агарт 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 Агарты следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости.

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

Рекомендованная доза препарата Агарты 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 Агарты других гипогликемических препаратов, таких, как метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы или инсулин.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Агарты у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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.

Препарат Агарты принимают внутрь независимо от приема 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. Лактатацидоз (в том числе и 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 (НУНА) (ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у этой группы пациентов).

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.

При необходимости инсулинотерапии препарат Агарту 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 НУНА ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять препарат Агарту у пациентов данной категории.

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

Нарушение функции почек

Поскольку опыт применения препарата Агарту 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 аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений), перед применением препарата Агарту, 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 аминотрансфераз 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 Агарт терапия 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 Агарт 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 Агарт следует с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Препарат Агарт содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть по сути не содержит натрия.

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 гипогликемических 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 препарата Агарты 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 Агарты 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 препарата Агарты на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. При развитии головокружения на фоне приема препарата пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При применении препарата Агарты 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 препаратом Агарты составляла $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$ (градация «редко») и была сходной с таковой в контрольной группе. Наиболее часто случаи ангионевротического отека отмечались при применении препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В большинстве случаев ангионевротический отек был легкой степени тяжести и разрешался самостоятельно при продолжении терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии препаратом Агарты отмечались редкие случаи 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 препарата Агарты в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота повышения активности «печеночных» ферментов (АЛТ или АСТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$) составляла 0,2% и 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР перечислены ниже (Таблицы 1–6) по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA. Нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$),

очень редко (< 1/10 000),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

При применении препарата Агарт 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).

Таблица 1. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в клинических исследованиях в монотерапии в дозе 100 мг в сутки

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции
Инфекции и инвазии	
инфекции верхних дыхательных путей	очень редко
назофарингит	очень редко
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
головокружение	часто
головная боль	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
запор	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	
периферические отеки	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
артралгия	нечасто

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 препарата Агарт 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 отмечалась гипогликемия в 1% случаев (в группе плацебо + метформин гипогликемия отмечалась 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 в дозе 100 мг в сутки и метформина (+0,2 кг и -1,0 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Таблица 2. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в клинических исследованиях в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	часто
Нарушения со стороны нервной системы	
тремор	часто
головокружение	часто
головная боль	часто
повышенная утомляемость	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
тошнота	часто

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 препарата Агарт 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 нежелательных реакций составляла 0,6% (по сравнению с 0% в группе глимепирид + плацебо).

Частота развития гипогликемии у 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, когда вилдаглиптин в дозе 50 мг 1 раз в сутки добавляли к терапии глимепиридом (-0,1 кг и -0,4 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Таблица 3. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в клинических исследованиях в дозе 50 мг/сут в комбинации с производными сульфонилмочевины

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции
Инфекции и инвазии	
назофарингит	очень редко
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	часто
Нарушения со стороны нервной системы	
тремор	часто
головокружение	часто
головная боль	часто
астения	часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
запор	нечасто

При применении препарата Агарт 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 нежелательных реакций не отмечалось.

При применении комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки и пиоглитазона отмечалось развитие гипогликемии в 0,6% случаев, а у пациентов, получавших плацебо и 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 абсолютный показатель увеличения массы тела в группе плацебо и вилдаглиптина 100 мг в сутки составил 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).

Таблица 4. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в клинических исследованиях в дозе 100 мг в сутки в комбинации с тиазолидиндионом

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции
Нарушения со стороны сосудов	
периферические отеки	часто
Нарушения метаболизма и питания	

увеличение массы тела	часто
гипогликемия	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
головная боль	нечасто
астения	нечасто

При применении препарата Агарт 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 нежелательных реакций 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 исследований 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).

Таблица 5. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в клинических исследованиях в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином (с метформином или без него)

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	часто
Нарушения со стороны нервной системы	
головная боль	часто
озноб	часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
тошнота	часто
гастроэзофагеальный рефлюкс	часто
диарея	нечасто
метеоризм	нечасто

При применении препарата Агарт 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 терапии, связанная с развитием 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).

Таблица 6. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином

Нежелательная реакция	Частота нежелательной реакции
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	часто
Нарушения со стороны нервной системы	
головокружение	часто
тремор	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
гипергидроз	часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
астения	часто

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»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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 мышечной, костной и соединительной ткани: частота неизвестна – миалгия.

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

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

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики

Адрес: 720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: + 996-312-21-92-88

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg>

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 парестезией и повышением активности креатинфосфокиназы, С-реактивного белка и миоглобина активности АСТ.

Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей обратимы после отмены препарата.

Лечение

Выведение вилдаглиптина из организма с помощью гемодиализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (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 инкретинных гормонов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид).

Фармакодинамические эффекты

При применении вилдаглиптина в дозе 50-100 мг в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (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 (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 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

Абсорбция

При приеме внутрь натошак 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 вилдаглиптина подвергается биотрансформации. Основной метаболит LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза циано-компонента. Около 4% дозы препарата подвергаются 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 составляет 2 часа, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина – 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после приема внутрь составляет около 3 часов, независимо от дозы.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (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 почечной недостаточностью 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 почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени соответственно.

Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (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).

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип M200LM)

Лактоза

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

При температуре ниже 30 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке картонной) для того, чтобы защитить от влаги.

6.5. Характер и содержание упаковки

Для производителя АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС», Россия: По 14 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Для производителя Гедеон Рихтер Румыния А.О., Румыния: По 14 или 15 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55, +7 800 5555-980

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",

бизнес центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996-312-98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(000266)-(РГ-RU)

Республика Кыргызстан: ЛП-№(000266)-(ГП-KG)

Республика Беларусь: ЛП-№(000266)-(ГП-BY)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Агарт доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (<https://eec.eaeunion.org>, (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).