

30905-2023

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

Вилдаглиптин-АМ, 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: лактоза безводная.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

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

Лекарственный препарат Вилдаглиптин-АМ показан к применению при сахарном диабете 2 типа у взрослых:

в качестве монотерапии:

– в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказаниями к применению или непереносимости метформина;

в составе двухкомпонентной комбинированной терапии:

- с метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на максимально переносимую дозу при монотерапии метформином;
- с препаратами сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на максимально переносимую дозу препаратов сульфонилмочевины и для которых метформин не подходит из-за противопоказаний или непереносимости;
- с тиазолидиндионом у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, и для которых приемлемо применение тиазолидиндиона;

в составе тройной комбинированной терапии:

– в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем при двойной терапии этими препаратами на фоне диетотерапии и физических упражнений.

Вилдаглиптин-АМ также показан для применения в комбинации с инсулином (с метформином или без него) у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, получавших инсулин в стабильной дозе на фоне диеты и физических упражнений.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые пациенты

При применении в качестве монотерапии, в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, с тиазолидиндионом, в составе тройной комбинированной терапии с метформином и препаратами сульфонилмочевины или в комбинации с инсулином (с метформином или без него) рекомендуемая суточная доза вилдаглиптина составляет 100 мг, разделенная на два приема по 50 мг утром и вечером.

При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины рекомендуемая доза вилдаглиптина составляет 50 мг один раз в сутки утром. Для пациентов этой популяции доза вилдаглиптина 100 мг в сутки не была более эффективной, чем доза 50 мг в сутки.

При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препаратов сульфонилмочевины, чтобы снизить риск развития гипогликемии. Не рекомендуется применять дозы выше 100 мг.

В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу, как только пациент вспомнит об этом. Не следует принимать двойную дозу в тот же день.

Безопасность и эффективность применения вилдаглиптина в составе тройной комбинированной терапии с метформином и тиазолидиндионом не установлена.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы не требуется (см. разделы 5.1 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) ≥ 50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Для пациентов с

умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности рекомендуемая доза вилдаглиптина составляет 50 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Вилдаглиптин не рекомендуется для пациентов с нарушениями функции печени, включая пациентов, у которых до начала лечения уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Вилдаглиптин не рекомендуется применять детям и подросткам в возрасте до 18 лет. Безопасность и эффективность применения вилдаглиптина у детей и подростков (до 18 лет) не установлены, данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Лекарственный препарат Вилдаглиптин-АМ можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общая информация

Вилдаглиптин не является заменителем инсулина для инсулинозависимых пациентов. Препарат не следует применять у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Нарушение функции почек

Опыт применения вилдаглиптина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, ограничен. Поэтому у таких пациентов препарат следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

Нарушение функции печени

Препарат Вилдаглиптин-АМ не рекомендован для применения у пациентов с нарушением функции печени, включая пациентов, у которых до начала

лечения уровень АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза (см. разделы 4.2 и 5.2).

Мониторинг активности ферментов печени

Сообщалось о редких случаях нарушения функции печени (включая гепатит), которые, как правило, протекали бессимптомно и не имели клинических последствий, а отклонения показателей функции печени возвращались к норме после отмены терапии. Перед началом лечения препаратом Вилдаглиптин-АМ следует проверить показатели функции печени, чтобы установить исходные значения. Мониторинг показателей функции печени необходимо проводить каждые три месяца в первый год лечения препаратом, а также периодически в дальнейшем. Пациентам, у которых повысилась активность трансаминаз, необходимо провести повторное исследование с целью подтверждения результатов, а затем регулярно проводить определение показателей функции печени до их нормализации. Если сохраняется повышенный уровень АЛТ или АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, рекомендуется отменить терапию препаратом Вилдаглиптин-АМ.

При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени, следует прекратить прием препарата Вилдаглиптин-АМ. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять не следует.

Сердечная недостаточность

Клиническое исследование вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) показало, что терапия вилдаглиптином не была связана с изменением функции левого желудочка или ухудшением ранее существовавшей ХСН по сравнению с плацебо. Клинический опыт у пациентов с ФК III по NYHA, принимавших вилдаглиптин, пока ограничен и результаты неубедительны (см. раздел 5.1).

Опыт применения вилдаглиптина в клинических исследованиях у пациентов с ФК IV по NYHA отсутствует, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Нарушения со стороны кожи

В доклинических токсикологических исследованиях были зарегистрированы случаи поражения кожи, включая образование волдырей и язв на конечностях обезьян (см. раздел 5.3). Хотя в клинических исследованиях не наблюдалось повышения частоты случаев поражения кожи, опыт применения у пациентов

с диабетическими кожными осложнениями ограничен. Более того, в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи буллезных и эксфолиативных поражений кожи. Поэтому в рамках стандартного ведения пациентов с сахарным диабетом рекомендован мониторинг кожных поражений, таких как образование волдырей и язв.

Острый панкреатит

Применение вилдаглиптина связано с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на острый панкреатит прием вилдаглиптина следует прекратить. Не следует возобновлять терапию вилдаглиптином, если диагноз острого панкреатита подтвержден. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

Гипогликемия

Известно, что препараты сульфонилмочевины вызывают гипогликемию. Существует риск развития гипогликемии у пациентов, которые принимают вилдаглиптин в комбинации с препаратами сульфонилмочевины. Можно рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины с целью минимизировать риск развития гипогликемии.

Информация о вспомогательных веществах

Лекарственный препарат Вилдаглиптин-АМ содержит лактозу. Пациенты с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы не должны принимать данный препарат.

Лекарственный препарат Вилдаглиптин-АМ содержит менее 1 ммоль натрия (менее 23 мг) на одну таблетку, то есть практически 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 фермента цитохрома Р (СYP) 450, не ингибирует и не индуцирует ферменты СYP 450, маловероятно его взаимодействие с активными субстанциями, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами этих ферментов.

Комбинация с пиоглитазоном, метформином и глибенкламидом

Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с

пероральными противодиабетическими препаратами в исследованиях не установлено.

Дигоксин (субстрат гликопротеина-Р), варфарин (субстрат CYP2C9)

В клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено. Однако это не было установлено для целевой популяции.

Комбинация с амлодипином, рамиприлом, валсартаном или симвастатином

Исследования лекарственного взаимодействия с участием здоровых добровольцев были проведены с амлодипином, рамиприлом, валсартаном и симвастатином. В этих исследованиях не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении с вилдаглиптином.

Комбинация с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

У пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться повышенный риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.8).

Как и при приеме других пероральных противодиабетических препаратов, гипогликемический эффект вилдаглиптина может снижаться при одновременном применении с определенными препаратами, включая тиазиды, кортикостероиды, тиреоидные препараты и симпатомиметики.

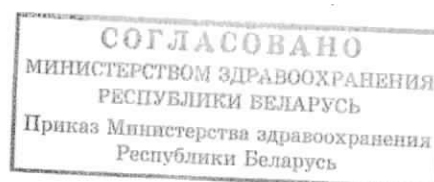
4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В настоящее время нет достаточных данных о применении вилдаглиптина у беременных женщин. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность при применении в высоких дозах (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. В связи с отсутствием данных о влиянии препарата на людей, вилдаглиптин не следует применять во время беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли вилдаглиптин в грудное молоко человека. Исследования на животных показали экскрецию вилдаглиптина с грудным молоком. Препарат Вилдаглиптин-АМ не следует применять в период грудного вскармливания.



Фертильность

Исследования по влиянию вилдаглиптина на фертильность человека не проводились (см. раздел 5.3).

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

Не проводились исследования влияния вилдаглиптина на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. При развитии головокружения на фоне терапии препаратом пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности были получены от 3784 пациентов, получавших вилдаглиптин в суточной дозе 50 мг (один раз в сутки) или 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки) в контролируемых исследованиях продолжительностью не менее 12 недель. Из них 2264 пациента получали вилдаглиптин в виде монотерапии, 1520 получали вилдаглиптин в комбинации с другими лекарственными препаратами. 2682 пациента получали вилдаглиптин в суточной дозе 100 мг (50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки), 1102 пациента получали вилдаглиптин в дозе 50 мг один раз в сутки.

Большинство нежелательных реакций в этих исследованиях были легкими и преходящими, не требующими прекращения терапии. Не было обнаружено связи между нежелательными реакциями и возрастом, этнической принадлежностью, продолжительностью воздействия или суточной дозой.

Сообщалось о редких случаях нарушения функции печени (включая гепатит). Эти случаи обычно протекали бессимптомно, без клинических осложнений, а отклонения показателей функции печени возвращались к норме после отмены терапии. В контролируемых исследованиях при монотерапии и дополнительной терапии длительностью до 24 недель случаи превышения АЛТ или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы (классифицируется не менее чем при двух последовательных измерениях или при итоговом визите) составляли 0,2 %, 0,3 % и 0,2 % при приеме вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки, вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки и всех препаратов сравнения соответственно. Повышение активности

трансаминаз в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

Редкие случаи ангионевротического отека, о которых сообщалось в связи с приемом вилдаглиптина, наблюдались с такой же частотой, как и в контрольной группе. Более высокий процент таких случаев наблюдался при применении вилдаглиптина в комбинации с ингибиторами АПФ. Большинство этих нежелательных явлений были легкими и разрешились при продолжении терапии вилдаглиптином.

Список нежелательных реакций в форме таблицы

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в течение исследований у пациентов, принимавших вилдаглиптин в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии, приводятся ниже в порядке снижения частоты серьезности. В соответствии с системно-органный классификацией частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Комбинация с метформином

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении вилдаглиптина в суточной дозе 100 мг в комбинации с метформином в клинических исследованиях (N=208)

Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Тремор
Часто	Головная боль
Часто	Головокружение
Нечасто	Утомляемость
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Тошнота

Описание отдельных нежелательных реакций

В контролируемых клинических исследованиях комбинации вилдаглиптина в суточной дозе 100 мг и метформина в группах, принимавших вилдаглиптин в

суточной дозе 100 мг и метформин или плацебо и метформин, о случаях отмены терапии вследствие нежелательных реакций не сообщалось.

В клинических исследованиях гипогликемия часто возникала у пациентов, получавших вилдаглиптин в суточной дозе 100 мг в комбинации с метформином (1 %), и нечасто у пациентов, получавших плацебо и метформин (0,4 %). В группах вилдаглиптина о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось.

В клинических исследованиях масса тела пациентов не изменялась по сравнению с исходной при добавлении к метформину вилдаглиптина в суточной дозе 100 мг (+0,2 кг и -1,0 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Клинические исследования продолжительностью до 2 лет и более не выявили каких-либо дополнительных сообщений по безопасности или непредвиденных рисков при добавлении вилдаглиптина к метформину.

Комбинация с производными сульфонилмочевины

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении вилдаглиптина в суточной дозе 50 мг в комбинации с производными сульфонилмочевины в клинических исследованиях (N=170)

Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	
Очень редко	Назофарингит
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Тремор
Часто	Головная боль
Часто	Головокружение
Часто	Астения
Желудочно-кишечные нарушения	
Нечасто	Запор

Описание отдельных нежелательных реакций

В контролируемых клинических исследованиях комбинации вилдаглиптина в дозе 50 мг с производным сульфонилмочевины общая частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составила 0,6 % в группе вилдаглиптина в дозе 50 мг и производного сульфонилмочевины по

сравнению с 0 % в группе плацебо и производного сульфонилмочевины.

В клинических исследованиях частота гипогликемии при добавлении вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки к глимепириду составила 1,2 % по сравнению с 0,6 % в группе плацебо и глимепирида. В группах вилдаглиптина о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось.

В клинических исследованиях масса тела пациентов не изменялась по сравнению с исходной при добавлении к глимепириду вилдаглиптина в суточной дозе 50 мг (-0,1 кг и -0,4 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Комбинация с тиазолидиндионом

Таблица 3. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении вилдаглиптина в суточной дозе 100 мг в комбинации с тиазолидиндионом в клинических исследованиях (N=158)

Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Увеличение массы тела
Нечасто	Гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	
Нечасто	Головная боль
Нечасто	Астения
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Периферические отеки

Описание отдельных нежелательных реакций

В контролируемых клинических исследованиях комбинации вилдаглиптина в суточной дозе 100 мг и тиазолидиндиона в группах, принимавших вилдаглиптин в суточной дозе 100 мг и тиазолидиндион или плацебо и тиазолидиндион, о случаях отмены терапии вследствие нежелательных реакций не сообщалось.

В клинических исследованиях гипогликемия возникала нечасто у пациентов, получавших вилдаглиптин и пиоглитазон (0,6 %), но часто наблюдалась у пациентов, получавших плацебо и пиоглитазон (1,9 %). В группах вилдаглиптина о случаях тяжелой гипогликемии не сообщалось.

При применении вилдаглиптина в качестве дополнительной терапии к пиоглитазону абсолютный показатель увеличения массы тела для плацебо и вилдаглиптина в суточной дозе 100 мг составил 1,4 и 2,7 кг соответственно.

Частота возникновения периферических отеков при добавлении

вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки к фоновой терапии пиоглитазоном в максимальной дозе (45 мг один раз в сутки) составила 7,0 % по сравнению с 2,5 % при фоновой монотерапии пиоглитазоном.

Монотерапия

Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении вилдаглиптина в суточной дозе 100 мг в качестве монотерапии в клинических исследованиях (N=1855)

Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	
Очень редко	Инфекции верхних дыхательных путей
Очень редко	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

Описание отдельных нежелательных реакций

В контролируемых клинических исследованиях монотерапии вилдаглиптином частота отмены терапии вследствие нежелательных реакций у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки (0,3 %), была не выше, чем у пациентов, получавших плацебо (0,6 %) или препараты сравнения (0,5 %).

В сравнительных контролируемых исследованиях монотерапии гипогликемия наблюдалась нечасто – 0,4 % (7 из 1855) пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 100 мг в сутки, по сравнению с 0,2 % (2 из 1082) пациентов в группах, получавших активный препарат сравнения или плацебо; о серьезных или тяжелых нежелательных явлениях не сообщалось.

В клинических исследованиях монотерапии вилдаглиптином в суточной дозе 100 мг масса тела пациентов не изменялась по сравнению с исходной (-0,3 кг и -1,3 кг для вилдаглиптина и плацебо соответственно).

Клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-

либо дополнительных сообщений по безопасности или непредвиденных рисков при монотерапии вилдаглиптином.

Комбинация с метформином и производным сульфонилмочевины

Таблица 5. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины (N=157)

Частота возникновения	Нежелательные реакции
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

Описание отдельных нежелательных реакций

Случаев отмены терапии вследствие нежелательных реакций в группе вилдаглиптина, метформина и глимепирида не наблюдалось, по сравнению с 0,6 % в группе плацебо, метформина и глимепирида.

Гипогликемия наблюдалась часто в обеих группах терапии (5,1 % в группе вилдаглиптин, метформин и глимепирид по сравнению с 1,9 % в группе плацебо, метформин и глимепирид). В группе вилдаглиптина сообщалось об одном случае гипогликемии тяжелой степени.

На момент завершения исследования влияние на среднюю массу тела было нейтральным (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

Комбинация с инсулином

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении вилдаглиптина в суточной дозе 100 мг в комбинации с инсулином (с или без метформина) в клинических исследованиях (N=371)

Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Снижение уровня глюкозы в крови
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль, озноб
Желудочно-кишечные нарушения	

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

30905-2023

Часто	Тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс
Нечасто	Диарея, метеоризм

Описание отдельных нежелательных реакций

В контролируемых клинических исследованиях с применением вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки в комбинации с инсулином с или без сопутствующего назначения метформина частота отмены терапии вследствие нежелательных реакций составила 0,3 % в группе вилдаглиптина, в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

Частота развития гипогликемии в обеих группах терапии была одинаковой (14 % в группе вилдаглиптина по сравнению с 16,4 % в группе плацебо). Случаи гипогликемии тяжелой степени были зарегистрированы у 2 пациентов в группе вилдаглиптина и у 6 пациентов в группе плацебо.

На момент завершения исследования влияние на среднюю массу тела было нейтральным (изменение на +0,6 кг от исходного уровня в группе вилдаглиптина и отсутствие изменения в группе плацебо).

Опыт пострегистрационного применения

Таблица 7. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении вилдаглиптина в пострегистрационном периоде

Частота возникновения	Нежелательные реакции
Желудочно-кишечные нарушения	
Частота неизвестна	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Частота неизвестна	Гепатит (обратимый после прекращения приема лекарственного препарата) Нарушения показателей активности «печеночных» ферментов (обратимые после прекращения приема препарата)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Частота неизвестна	Миалгия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Частота неизвестна	Крапивница Экссфолиативные и буллезные поражения кожи, включая буллезный пемфигоид

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.

30905-2023

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

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

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Информация о передозировке вилдаглиптином ограничена.

Симптомы

Информация о возможных симптомах передозировки основана на результатах исследования переносимости возрастающей дозы у здоровых субъектов, получавших вилдаглиптин в течение 10 дней. При дозе 400 мг зарегистрировано три случая мышечной боли и отдельные случаи легкой и транзиторной парестезии, лихорадки, отека и кратковременного повышения уровня липазы. При дозе 600 мг у одного субъекта наблюдался отек стоп и кистей рук, а также повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), АСТ, уровня С-реактивного белка и миоглобина. У трех других субъектов наблюдался отек стоп, сопровождающийся в двух случаях парестезией. Все симптомы и изменения лабораторных показателей разрешились без лечения после прекращения приема препарата.

Лечение

При передозировке рекомендуется поддерживающее лечение. Вилдаглиптин не выводится гемодиализом, однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: лекарственные препараты, применяемые при диабете. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Код АТХ: A10BH02

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Механизм действия

Прием вилдаглиптина приводит к быстрому и полному ингибированию активности ДПП-4, что вызывает повышение эндогенного уровня инкретиновых гормонов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид) натощак и после приема пищи.

Фармакодинамические эффекты

Повышая эндогенные уровни этих инкретиновых гормонов, вилдаглиптин улучшает чувствительность бета-клеток к глюкозе, что приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина. При применении вилдаглиптина в дозе 50-100 мг в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечалось значительное улучшение маркеров функции бета-клеток, включая индекс НОМА-β (оценка гомеостатической модели-β), соотношение проинсулина к инсулину и показатели чувствительности бета-клеток по данным теста на толерантность к пище с многократным забором проб. У лиц без сахарного диабета (с нормальным гликемическим индексом) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает уровень глюкозы.

Повышая уровень эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин повышает чувствительность альфа-клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением уровня инкретиновых гормонов, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как натощак, так и после приема пищи, что приводит к снижению гликемии.

Известное влияние повышенного уровня ГПП-1, заключающееся в замедлении опорожнения желудка, не наблюдается при лечении вилдаглиптином.

Клиническая эффективность и безопасность

Более 15000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа приняли участие в двойных слепых плацебо- или активно контролируемых клинических исследованиях продолжительностью до 2 лет и более. В этих исследованиях более 9000 пациентов получали вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки, 50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки. Более 5000 пациентов мужского пола и более 4000 пациентов женского пола получали вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки или 100 мг в сутки. Более 1900 пациентов, получавших вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки или 100 мг в сутки,

3090Б-2023

были старше 65 лет. В этих исследованиях вилдаглиптин назначался в качестве монотерапии пациентам с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавшим лекарственной терапии, или в комбинации пациентам, у которых достаточный гликемический контроль не достигался при использовании других противодиабетических лекарственных средств.

В целом вилдаглиптин улучшал гликемический контроль при назначении в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, производным сульфонилмочевины и тиазолидиндионом, что подтверждалось клинически значимым снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в конечной точке исследования в сравнении с исходными показателями (см. таблицу 8).

В клинических исследованиях величина снижения уровня HbA_{1c} при применении вилдаглиптина была более значимой у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA_{1c} .

В 52-недельном двойном слепом контролируемом исследовании вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) снижал исходный уровень HbA_{1c} на -1 % по сравнению с -1,6 % для метформина (титрованного до 2 г/сутки), статистически не меньшая эффективность не была достигнута. У пациентов, получавших вилдаглиптин, была зарегистрирована значимо более низкая частота возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентами, получавшими метформин.

В 24-недельном двойном слепом контролируемом исследовании вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) сравнивался с росиглитазоном (8 мг один раз в сутки). Среднее снижение составило -1,20 % при приеме вилдаглиптина и -1,48 % при приеме росиглитазона у пациентов со средним исходным уровнем HbA_{1c} , равным 8,7 %. У пациентов, получавших росиглитазон, наблюдалось среднее повышение массы тела (+1,6 кг), тогда как у пациентов, получавших вилдаглиптин, увеличения массы тела не наблюдалось (-0,3 кг). Частота возникновения периферических отеков была ниже в группе вилдаглиптина, чем в группе росиглитазона (2,1 % по сравнению с 4,1 % соответственно).

В рамках двухгодичного клинического исследования выполняли сравнение вилдаглиптина (50 мг два раза в сутки) и гликлазида (в дозе до 320 мг/сутки). Через два года среднее снижение HbA_{1c} составило -0,5 % для вилдаглиптина и -0,6 % для гликлазида по сравнению со средним исходным уровнем HbA_{1c} ,

равным 8,6 %. Статистически не меньшая эффективность не была достигнута. Вилдаглиптин был связан с возникновением меньшего числа случаев гипогликемии (0,7 %), чем гликлазид (1,7 %).

В 24-недельном исследовании вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) сравнивался с пиоглитазоном (30 мг один раз в сутки) среди пациентов, у которых не достигался достаточный гликемический контроль при использовании метформина (средняя суточная доза: 2020 мг). Среднее снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем 8,4 % составило -0,9 % при добавлении вилдаглиптина к метформину и -1,0 % при добавлении пиоглитазона к метформину. У пациентов, получавших пиоглитазон в сочетании с метформином, наблюдалось среднее увеличение массы тела +1,9 кг, по сравнению с +0,3 кг у пациентов, получавших вилдаглиптин в сочетании с метформином.

В рамках двухгодичного клинического исследования вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) сравнивали с глимепиридом (в дозе до 6 мг/сутки – средняя доза в течение 2 лет: 4,6 мг) у пациентов, получавших метформин (средняя суточная доза: 1894 мг). Через 1 год среднее снижение уровня HbA_{1c} составило -0,4 % при добавлении вилдаглиптина к метформину и -0,5 % при добавлении глимепирида к метформину по сравнению со средним исходным уровнем HbA_{1c} , составлявшим 7,3 %. Изменение массы тела при приеме вилдаглиптина составило -0,2 кг по сравнению с +1,6 кг при приеме глимепирида. Частота возникновения гипогликемии была значительно ниже в группе вилдаглиптин (1,7 %), чем в группе глимепирида (16,2 %). В конечной точке исследования (2 года) уровень HbA_{1c} был аналогичен исходным значениям в обеих группах лечения, изменения массы тела и различия в частоте возникновения гипогликемии сохранялись.

В 52-недельном исследовании вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) сравнивался с гликлазидом (средняя суточная доза: 229,5 мг) среди пациентов, у которых не достигался достаточный гликемический контроль при использовании метформина (доза метформина на момент начала исследования: 1928 мг/сутки). Через 1 год среднее снижение уровня HbA_{1c} составило -0,81 % при добавлении вилдаглиптина к метформину (средний исходный уровень HbA_{1c} 8,4 %) и -0,85 % при добавлении гликлазида к метформину (средний исходный уровень HbA_{1c} 8,5 %); была достигнута статистически не меньшая эффективность (95 % ДИ -0,11-0,20). Изменение массы тела при приеме вилдаглиптина составило +0,1 кг по сравнению с +1,4 кг при приеме гликлазида.

3090Б-2023

В 24-недельном исследовании оценивалась эффективность фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина (постепенно титруемой до дозы 50 мг/500 мг два раза в сутки или 50 мг/1000 мг два раза в сутки) в качестве начальной терапии у пациентов, ранее не получавших лекарственной терапии. Вилдаглиптин/метформин в дозе 50 мг/1000 мг два раза в сутки уменьшал уровень HbA_{1c} на -1,82 %, вилдаглиптин/метформин в дозе 50 мг/500 мг два раза в сутки на -1,61 %, метформин в дозе 1000 мг два раза в сутки на -1,36 %, Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки на -1,09 % по сравнению со средним начальным уровнем HbA_{1c} 8,6 %. Снижение уровня HbA_{1c} , наблюдавшееся у пациентов с показателями на момент начала исследования $\geq 10,0$ %, было более высоким.

В 24-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали лечебный эффект вилдаглиптина в дозе 50 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо у 515 пациентов с диабетом 2 типа и умеренной почечной недостаточностью ($N=294$) или тяжелой почечной недостаточностью ($N=221$). 68,8 % и 80,5 % пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью соответственно на момент начала исследования получали инсулин (средняя суточная доза 56 единиц и 51,6 единиц соответственно). У пациентов с умеренной почечной недостаточностью вилдаглиптин значительно снижал уровень HbA_{1c} по сравнению с плацебо (различие -0,53 %) относительно среднего исходного уровня, составляющего 7,9 %. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью вилдаглиптин значительно снижал уровень HbA_{1c} по сравнению с плацебо (различие -0,56 %) относительно среднего исходного уровня, составляющего 7,7 %.

Было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 318 пациентов для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) в комбинации с метформином (в дозе ≥ 1500 мг в сутки) и глимепиридом (в дозе ≥ 4 мг в сутки). Вилдаглиптин в комбинации с метформином и глимепиридом значительно снижал уровень HbA_{1c} по сравнению с плацебо. Плацебо-откорректированное среднее снижение от среднего исходного уровня HbA_{1c} 8,8 % составило -0,76 %.

Было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 449 пациентов для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (50 мг два раза в сутки) в

3090Б-2023

сочетании со стабильной дозой базального или комбинированного инсулина (средняя суточная доза 41 единица) на фоне сопутствующей терапии метформином (N=276) или без таковой (N=173). Терапия вилдаглиптином в комбинации с инсулином приводила к значимому снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо. В общей популяции плацебо-откорректированное среднее снижение от среднего исходного уровня HbA_{1c} 8,8 % составило -0,72 %. В подгруппах, получавших инсулин на фоне сопутствующей терапии метформином или без таковой, среднее снижение уровня HbA_{1c} с поправкой на плацебо составило -0,63 % и -0,84 % соответственно. Частота возникновения гипогликемии в общей популяции составила 8,4 % и 7,2 % в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно. У пациентов, получавших вилдаглиптин, повышения массы тела не наблюдалось (+0,2 кг), тогда как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение массы тела (-0,7 кг).

В другом 24-недельном исследовании с участием пациентов на более поздних стадиях диабета 2 типа, у которых не достигался достаточный гликемический контроль при использовании инсулина (короткого и длительного действия, средняя доза инсулина 80 МЕ/сутки), среднее снижение уровня HbA_{1c} при добавлении вилдаглиптина (50 мг два раза в сутки) к инсулину было статистически значимо более высоким, чем в группе плацебо и инсулина (0,5 % по сравнению с 0,2 %). Частота возникновения гипогликемии была ниже в группе вилдаглиптина, чем в группе плацебо (22,9 % по сравнению с 29,6 %).

52-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование было проведено с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью (ФК I-III по классификации NYHA) для оценки воздействия вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки (N=128) по сравнению с плацебо (N=126) на фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Терапия вилдаглиптином не была связана с изменением функции левого желудочка или обострением ранее существовавшей ХСН. Подтвержденные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы в целом были распределены равномерно. У пациентов с ХСН ФК III по классификации NYHA, получавших вилдаглиптин, наблюдалось больше нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с плацебо. Однако наблюдался дисбаланс в исходном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний в пользу плацебо, а количество нежелательных явлений было низким, что не позволяло сделать однозначные выводы. На 16 неделе терапия вилдаглиптином приводила к значимому снижению уровня HbA_{1c} по

3090Б-2023

сравнению с плацебо (различие 0,6 %) относительно среднего исходного уровня 7,8 %. В подгруппе пациентов с ХСН ФК III по классификации NYHA снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо было меньшим (различие 0,3 %), но данное заключение ограничивается небольшим количеством пациентов (n=44). Частота возникновения гипогликемии в общей популяции составила 4,7 % и 5,6 % в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно.

Риск со стороны сердечно-сосудистой системы

Был проведен мета-анализ независимо и проспективно подтвержденных случаев нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдавшихся в 37 клинических исследованиях монотерапии и комбинированной терапии фазы III и IV продолжительностью до 2 лет и более (средний период применения 50 недель для вилдаглиптина и 49 недель для препаратов сравнения), результаты которого демонстрируют, что терапия вилдаглиптином не была связана с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с препаратами сравнения. Составная конечная точка подтвержденных серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (СНССЯ), включая острый инфаркт миокарда, инсульт или смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, была сходной для вилдаглиптина по сравнению с сочетанием активных препаратов сравнения и плацебо (отношение рисков по критерию Мантеля-Хензеля (М-Х ОР) 0,82 (95 % ДИ 0,61-1,11)). СНССЯ отмечались у 83 из 9599 (0,86 %) пациентов, получавших вилдаглиптин, и у 85 из 7102 (1,20 %) пациентов, получавших препарат сравнения. Результаты оценки каждого отдельного компонента СНССЯ не выявили повышения риска (сходное значение (М-Х ОР)). Случаи подтвержденной сердечной недостаточности (СН), к которым относилась СН, требующая госпитализации, и впервые возникшая СН, были зарегистрированы у 41 (0,43 %) пациента, получавшего вилдаглиптин, и у 32 (0,45 %) пациентов, получавших препарат сравнения, при этом М-Х ОР составило 1,08 (95 % ДИ 0,68-1,70).

Таблица 8. Основные показатели эффективности вилдаглиптина по данным плацебо-контролируемых исследований монотерапии и исследований дополнительной/комбинированной терапии (первичная конечная точка эффективности в популяции согласно назначенному лечению (ITT))

Исследование	Средний исходный уровень HbA _{1c} (%)	Среднее изменение уровня HbA _{1c} (%) на 24	Среднее изменение уровня HbA _{1c} (%) на 24 неделе,
--------------	--	--	--

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

30905-2023

		неделе относительно исходного	скорректированное по плацебо (95 % ДИ)
Плацебо-контролируемые исследования монотерапии			
Исследование 2301: Вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Исследование 2384: Вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
*p<0,05 для сравнения с плацебо			
Исследования дополнительной/комбинированной терапии			
Вилдаглиптин 50 мг два раза сутки и метформин (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки и глимепирид (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки и пиоглитазон (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
Вилдаглиптин 50 мг два раза в сутки, метформин и глимепирид (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
*p<0,05 для сравнения с плацебо и препаратом сравнения			

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема натошак вилдаглиптин быстро всасывается, при этом максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) наблюдается через 1,7 часа. Одновременный прием с пищей несколько продлевает время достижения $C_{\max}$ до 2,5 часов, но не оказывает влияния на общую площадь под фармакокинетической кривой (AUC), при этом отмечается уменьшение $C_{\max}$ на 19 %. Однако величина изменений не является клинически значимой, поэтому вилдаглиптин можно принимать с пищей или без нее. Абсолютная биодоступность составляет 85 %.

Распределение

Степень связывания вилдаглиптина с белками плазмы низкая (9,3 %). Вилдаглиптин распределяется равномерно между плазмой крови и эритроцитами. Средний объем распределения вилдаглиптина в равновесном состоянии после внутривенного введения (V_{ss}) составляет 71 л, что указывает на экстраваскулярное распределение.

Биотрансформация

Метаболизм является основным путем выведения вилдаглиптина у людей,

3090Б-2023

составляя 69 % дозы. Основной метаболит (LAY151) является фармакологически неактивным продуктом гидролиза цианового фрагмента, составляя 57 % дозы, за ним следует глюкуронид (BQS867) и продукты гидролиза амида (4 % дозы). Данные исследований *in vitro* на микросомах почек человека указывают, что почки могут быть одним из основных органов, участвующих в гидролизе вилдаглиптина до его основного неактивного метаболита LAY151. ДПП-4 частично участвует в гидролизе вилдаглиптина, что установлено в исследовании *in vivo* у крыс с дефицитом ДПП-4. Вилдаглиптин в количественной степени не метаболизируется ферментами цитохрома P450 (CYP 450). Соответственно, маловероятно влияние на метаболический клиренс вилдаглиптина препаратов, являющихся ингибиторами и/или индукторами ферментов цитохрома P450. Данные исследований *in vitro* показали, что вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует ферменты системы цитохрома P450. Поэтому маловероятно и влияние вилдаглиптина на метаболический клиренс совместно принимаемых препаратов, которые метаболизируются с участием CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Элиминация

После перорального приема [^{14}C]-вилдаглиптина около 85 % дозы выводилось с мочой и 15 % – через кишечник. Почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина после приема внутрь составляет 23 % дозы. После внутривенного введения здоровым субъектам общий плазменный и почечный клиренс вилдаглиптина составляет 41 л/ч и 13 л/ч соответственно, средний период полувыведения – около 2 часов. Период полувыведения после приема внутрь составляет около 3 часов.

Линейность/нелинейность

В диапазоне терапевтических доз $C_{\max}$ и AUC вилдаглиптина возрастают приблизительно пропорционально дозе.

Характеристики отдельных групп пациентов

Пол

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике вилдаглиптина у здоровых субъектов мужского и женского пола в широком диапазоне возраста и индекса массы тела (ИМТ). Пол не влияет на ингибирование ДПП-4 вилдаглиптином.

Пожилые пациенты

У здоровых пожилых субъектов (≥ 70 лет) общая экспозиция вилдаглиптина

3090Б-2023

(100 мг один раз в сутки) возрастала на 32 %, при этом $C_{\max}$ увеличивалась на 18 % по сравнению с молодыми здоровыми субъектами (18-40 лет). Однако эти изменения не считаются клинически значимыми. Возраст не влияет на ингибирование ДПП-4 вилдаглиптином.

Нарушение функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику вилдаглиптина было изучено у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью на основе шкалы Чайлд-Пью (диапазон от 6 для легкой до 12 для тяжелой) по сравнению со здоровыми субъектами. Экспозиция вилдаглиптина после однократного приема снижалась у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью на 20 % и 8 % соответственно, тогда как у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью экспозиция вилдаглиптина возрастала на 22 %. Максимальное изменение (повышение или снижение) экспозиции составляет около 30 %, что не считается клинически значимым. Корреляции между уровнем нарушения функции печени и изменением экспозиции вилдаглиптина не выявлено.

Нарушение функции почек

Было проведено открытое клиническое исследование многократного приема для оценки фармакокинетики низкой терапевтической дозы вилдаглиптина (50 мг раз в сутки) у пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) от 50 до <80 мл/мин), умеренной (КК от 30 до <50 мл/мин) и тяжелой (КК <30 мл/мин) почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми субъектами.

AUC вилдаглиптина увеличивалась в среднем в 1,4, 1,7 и 2 раза у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью соответственно, по сравнению со здоровыми субъектами. AUC метаболитов LAY151 и BQS867 увеличивалась в среднем примерно в 1,5, 3 и 7 раз у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности указывают на то, что экспозиция вилдаглиптина у данной группы пациентов аналогична таковой у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Концентрации метаболита LAY151 у таких пациентов были приблизительно в 2-3 раза выше, чем у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Вилдаглиптин выводился при гемодиализе в ограниченной степени (3 % в течение 3-4 часов гемодиализа, который начали через 4 часа после введения дозы).

Этнические группы

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь 23

3090Б-2023

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что этническая принадлежность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику вилдаглиптина.

5.3. Данные доклинической безопасности

Задержка проведения внутрисердечного импульса наблюдалась у собак с дозой без эффекта 15 мг/кг (7-кратное воздействие на человека на основе C_{max}). У крыс и мышей отмечалось накопление в легких пенистых альвеолярных макрофагов. Доза без эффекта у крыс составляла 25 мг/кг (5-кратное воздействие на человека на основе AUC) и у мышей 750 мг/кг (142-кратное воздействие на человека на основе AUC).

У собак были выявлены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности, размягчение стула, слизистый стул, диарея и, при применении более высоких доз – кровь в кале. Доза без эффекта не была установлена.

Вилдаглиптин не проявил мутагенного действия в *in vitro* и *in vivo* тестах на генотоксичность.

Исследование фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс не выявило признаков нарушения фертильности, репродуктивной способности или раннего эмбрионального развития при воздействии вилдаглиптина. Эмбриофетальная токсичность изучалась на крысах и кроликах. У крыс наблюдалось увеличение частоты появления волнистых ребер в сочетании со снижением параметров массы тела самок, при этом доза без эффекта составила 75 мг/кг (10-кратное увеличение дозы для человека). У кроликов снижение массы плода и отклонения в развитии скелета, свидетельствующие о задержке развития, отмечались только при наличии тяжелого токсического воздействия на самку, при этом доза без эффекта составила 50 мг/кг (9-кратное увеличение дозы для человека). Исследование пре- и постнатального развития было выполнено на крысах. Отклонения отмечались только при наличии токсического действия на самку при применении дозы ≥ 150 мг/кг и включали временное снижение массы тела и уменьшение двигательной активности в поколении F1.

Двухлетнее исследование канцерогенности проводилось на крысах, которые получали препарат внутрь в дозах до 900 мг/кг (примерно в 200 раз выше максимально рекомендованной дозы для человека). Не отмечено увеличения частоты развития опухолей, связанных с воздействием вилдаглиптина. Другое двухлетнее исследование канцерогенности проводилось на мышах, которые получали препарат внутрь в дозах до 1000 мг/кг. Отмечено увеличение частоты развития аденокарциномы молочной железы и гемангиосаркомы при

3090Б-2023

дозе без эффекта 500 мг/кг (59-кратное увеличение дозы для человека) и 100 мг/кг (16-кратное увеличение дозы для человека), соответственно. Считается, что увеличение частоты развития данных опухолей у мышей не представляет значимого риска для человека, принимая во внимание отсутствие генотоксичности вилдаглиптина и его основного метаболита, возникновение опухолей только у одного вида животных и высокие соотношения системной экспозиции, при которых отмечались эти опухоли. В 13-недельном исследовании токсичности вилдаглиптина у яванских макаков в дозах ≥ 5 мг/кг/сутки регистрировались поражения кожи. Эти поражения стабильно находились на конечностях (кисти и стопы), на ушах и хвосте. При дозе 5 мг/кг/сутки (примерно эквивалентно AUC у человека при дозе 100 мг) отмечались только волдыри. Несмотря на продолжение терапии, они разрешились и не были связаны с гистопатологическими отклонениями. Шелушение кожи, отслаивание кожи, образование корок и ран на хвосте с соответствующими гистопатологическими изменениями были отмечены при дозах ≥ 20 мг/кг/сутки (примерно в 3 раза выше AUC у человека при дозе 100 мг). Некротические поражения хвоста отмечались при дозе ≥ 80 мг/кг/сутки. Поражения кожи были необратимыми у обезьян, получавших вилдаглиптин в дозе 160 мг/кг/сутки, в течение 4-недельного восстановительного периода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ:

лактоза безводная,
целлюлоза микрокристаллическая,
натрия крахмалгликолят (тип А),
магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пачке из картона) для защиты от влаги при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3090Б-2023

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из двухслойной непрозрачной пленки (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По три или шесть контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «АмантисМед»,

Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

