

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

Вилдаглиптин, 50 мг, таблетки.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: вилдаглиптин.

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки с фаской, от белого до почти белого цвета, с гравировкой, нанесенной методом тиснения, «V15» с одной стороны и «Н» с другой стороны.

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

Лекарственный препарат Вилдаглиптин показан к применению при сахарном диабете 2 типа у взрослых пациентов (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

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

производными сульфонилмочевины и метформином на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии;

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

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

### Режим дозирования

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

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

Рекомендованная доза препарата Вилдаглиптин 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 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 м<sup>2</sup>) и средней степени с СКФ 50-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не требуется коррекции режима дозирования препарата. У пациентов с нарушением функции почек средней степени с СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и тяжелой степени (СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 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

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

#### Пациенты пожилого возраста

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

#### 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 Вилдаглиптин принимают внутрь независимо от приема пищи.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1.
- Беременность, грудное вскармливание (в связи с недостатком соответствующих данных).
- Сахарный диабет 1 типа.
- Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе).
- Нарушения функции печени, включая пациентов с повышенной активностью «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или 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 применения препарата не установлены).

### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### Особые указания

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

При необходимости инсулинотерапии препарат Вилдаглиптин применяют только в комбинации с инсулином. Препарат противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

#### Сердечная недостаточность

Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA (см. Таблицу 1, приведенную ниже) ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять препарат Вилдаглиптин у пациентов данной категории.

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

#### Нарушения функции почек

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

#### Нарушения функции печени

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

При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата Вилдаглиптин терапию препаратом следует немедленно прекратить.

После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

#### Гипогликемия

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

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

#### Острый панкреатит

Применение 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

Одна таблетка препарата Вилдаглиптин содержит 30 мг лактозы.

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

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

##### Лактация

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

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

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

При применении вилдаглиптина в монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Корреляции между частотой нежелательных реакций (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 ангиотензинпревращающего фермента. В большинстве случаев ангионевротический отек был средней степени тяжести и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии вилдаглиптином редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклонения показателей функции печени от нормы разрешились самостоятельно без осложнений после прекращения терапии 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.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. 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 нежелательных реакций 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).

#### Монотерапия

Таблица 1. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в монотерапии

| Системно-органный класс                                                | Нежелательные реакции                            |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                              |                                                  |
| Очень редко                                                            | Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>                                 |                                                  |
| Нечасто                                                                | Гипогликемия                                     |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                            |                                                  |
| Часто                                                                  | Головокружение                                   |
| Нечасто                                                                | Головная боль                                    |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                    |                                                  |
| Нечасто                                                                | Запор                                            |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                    |                                                  |
| Нечасто                                                                | Периферические отеки                             |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> |                                                  |
| Нечасто                                                                | Артралгия                                        |

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

частота развития гипогликемии без увеличения степени тяжести состояния составляла 0,4 %, что сопоставимо с препаратом сравнения и плацебо (0,2 %).

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

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

#### Вилдаглиптин в комбинации с метформином

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

| Системно-органный класс                     | Нежелательные реакции                 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>      |                                       |
| Часто                                       | Гипогликемия                          |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> |                                       |
| Часто                                       | Тремор, головная боль, головокружение |
| Нечасто                                     | Повышенная утомляемость               |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>         |                                       |
| Часто                                       | Тошнота                               |

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

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг 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).

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.

Вилдаглиптин в комбинации с производными сульфонилмочевины

Таблица 3. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки в комбинации с производными сульфонилмочевины

| Системно-органный класс                     | Нежелательные реакции                          |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                   |                                                |
| Очень редко                                 | Назофарингит                                   |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>      |                                                |
| Часто                                       | Гипогликемия                                   |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>         |                                                |
| Нечасто                                     | Запор                                          |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> |                                                |
| Часто                                       | Тремор, головокружение, головная боль, астения |

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг в сутки 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 в сутки 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).

Вилдаглиптин в комбинации с тиазолидиндионом

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

| Системно-органный класс                | Нежелательные реакции  |
|----------------------------------------|------------------------|
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>    |                        |
| Часто                                  | Периферические отеки.  |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i> |                        |
| Часто                                  | Увеличение массы тела. |
| Нечасто                                | Гипогликемия.          |

|                                             |                        |
|---------------------------------------------|------------------------|
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> |                        |
| Нечасто                                     | Головная боль, астения |

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки + тиазолидиндион и плацебо+ тиазолидиндион случаев отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций 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 %. В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

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

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

#### Вилдаглиптин в комбинации с инсулином (с метформином или без него)

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

| Системно-органный класс                     | Нежелательные реакции                 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> |                                       |
| Часто                                       | Головная боль, озноб.                 |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>         |                                       |
| Часто                                       | Тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс. |
| Нечасто                                     | Диарея, метеоризм.                    |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>      |                                       |
| Часто                                       | Гипогликемия.                         |

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином (с метформином или без него) частота отмены терапии вследствие развития нежелательных реакций составляла 0,3% в группе терапии вилдаглиптином, в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

При применении вилдаглиптина в комбинации с инсулином (с метформином или без него) 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).

#### Вилдаглиптин в комбинации с препаратами сульфамочевины и метформином

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

| Системно-органный класс                                | Нежелательные реакции   |
|--------------------------------------------------------|-------------------------|
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>            |                         |
| Часто                                                  | Головокружение, тремор. |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>                 |                         |
| Часто                                                  | Гипогликемия.           |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i> |                         |
| Часто                                                  | Гипергидроз             |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>      |                         |
| Часто                                                  | Астения                 |

Случаев отмены препарата, связанных с нежелательными реакциями в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечено не было. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота отмены препарата, связанной с нежелательными реакциями, 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).

#### Пострегистрационные исследования

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

Таблица 7. Частота нежелательных реакций, полученных во время проведения пострегистрационных исследований

| Системно-органный класс                                                | Нежелательные реакции                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                    |                                                                                                                                                                                                 |
| Частота неизвестна                                                     | Панкреатит                                                                                                                                                                                      |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящий путей</i>              |                                                                                                                                                                                                 |
| Частота неизвестна                                                     | Гепатит (разрешившийся самостоятельно после отмены лекарственного препарата), повышение активности «печеночных» ферментов (разрешившееся самостоятельно после отмены лекарственного препарата). |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> |                                                                                                                                                                                                 |
| Частота неизвестна                                                     | Миалгия.                                                                                                                                                                                        |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>                 |                                                                                                                                                                                                 |
| Частота неизвестна                                                     | Крапивница, эксфолиативное и буллезное 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 отношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

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

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

[https://www.roszdravnadzor.gov.ru/»](https://www.roszdravnadzor.gov.ru/)

Республика Казахстан.

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, ГЗ (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь,

Республиканское Унитарное Предприятие Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении

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

Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Отдел фармаконадзора: тел./факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Армения

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

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве  
Здравоохранения Кыргызской Республики

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

Тел.: + 996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: [www.pharm.kg](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 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: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Код АТХ: A10BH02

##### Механизм действия

Вилдаглиптин - представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), улучшающим гликемический контроль. Ингибирование вилдаглиптином ДПП-4 приводит к увеличению базального и постпрандиального эндогенного уровня инкретиновых гормонов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулиноотропный 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  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Степень улучшения функции  $\beta$ -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  $\alpha$ -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)  $\geq 30$ ,  $< 50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или тяжелой (СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 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 ( $\geq 1500$  мг/сут) и глимепиридом ( $\geq 4$  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 препарата подвергается биотрансформации. Основной метаболит - LAU151 (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 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

#### *Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)*

У здоровых пожилых людей ( $\geq 70$  лет) общее воздействие вилдаглиптина (100 мг один раз в сутки) увеличилась 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 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 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

Лактоза безводная

Натрия крахмалгликолят

Магния стеарат

## 6.2. Несовместимость

Не применимо.

## 6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

## 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25°C.

## 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

*При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед», Индия*

По 10 таблеток в блистере из фольги формовочной из алюминия/ориентированного полиамида/полиэтилена (Алюминий-ОПА-ПЭ) и фольги алюминиевой с полиэтиленовым покрытием (Алюминий-ПЭ).

По 100 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности, укупоренном пластиковой крышкой с целлюлозной прокладкой, защищенной от случайного открывания детьми.

По 10 блистеров или по 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

*При производстве и/или фасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия*

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой или фольги холодного формования из поливинилхлорида/алюминия/ориентированного полиамида (ПВХ-Алюминий-ОПА) и фольги алюминиевой.

По 100 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой из полиэтилена с многослойной прокладкой для индукционной запайки.

По 4 или 8 контурных ячейковых упаковок (блистеров) по 7 таблеток; по 3 или 6 контурных ячейковых упаковок (блистеров) по 10 таблеток, по 2 или 4 контурных ячейковых упаковок (блистеров) по 14 таблеток или по 1 банке вместе с инструкцией по применению 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.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад –  
500018, Телангана, Индия

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6 стр. 5

тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: [DrugSafety-Russia@hetero.com](mailto:DrugSafety-Russia@hetero.com)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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