

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС, 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 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС 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 – ВЕРТЕКС следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости.

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

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

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 60$  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.

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

#### Дети

Безопасность и эффективность вилдаглиптина у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

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

Препарат Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС принимают внутрь независимо от приема пищи.

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к вилдаглиптину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- сахарный диабет 1 типа;
- острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе 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× ВГН);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) (ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у этой группы пациентов) (см. раздел 4.4.);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

#### 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 – ВЕРТЕКС применяют только в комбинации с инсулином. Препарат противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

##### *Сердечная недостаточность*

Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять препарат Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС у пациентов данной категории. Не рекомендуется применение вилдаглиптина у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA, ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у пациентов этой группы.

##### *Нарушение функции почек*

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

##### *Нарушения функции печени*

Поскольку в редких случаях при применении вилдаглиптина отмечалось повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений), перед применением препарата Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС, а также и регулярно в ходе первого года применения препарата (1 раз в 3 месяца), рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При выявлении повышения активности аминотрансфераз следует провести повторное исследование с целью подтверждения результата, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до их нормализации. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

##### *Гипогликемия*

Известно, что препараты сульфонилмочевины могут провоцировать развитие

гипогликемии. Существует риск развития гипогликемии при одновременном применении вилдаглиптина с препаратами сульфонилмочевины. При необходимости следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины с целью минимизировать риск развития гипогликемии.

#### *Острый панкреатит*

Применение препарата Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС связано с риском развития острого панкреатита. Следует проинформировать пациента о симптомах, характерных для острого панкреатита. При подозрении на острый панкреатит препарат следует отменить. Не следует возобновлять терапию, если острый панкреатит был подтвержден. У пациентов с острым панкреатитом в анамнезе применять препарат Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС следует с осторожностью.

#### Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС содержит лактозу безводную.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или 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 изоферментов цитохрома P450 (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие вилдаглиптина с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома 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

Адекватные данные по применению вилдаглиптина у беременных женщин отсутствуют, поэтому препарат Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС противопоказан во время беременности. В доклинических исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность при применении в высоких дозах, потенциальный риск для человека неизвестен.

##### Лактация

Препарат Вилдаглиптин – ВЕРТЕКС 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 лекарственными препаратами большинство нежелательных реакций (НР) были легкими, преходящими и не требовали отмены терапии. Корреляции между частотой НР и возрастом, полом, этнической принадлежностью, продолжительностью применения или режимом дозирования не выявлено.

Частота развития ангионевротического отека на фоне терапии вилдаглиптином составляла  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$  (градация «редко») и была сходной с таковой в контрольной группе. Наиболее часто случаи ангионевротического отека отмечались при применении вилдаглиптина в комбинации с ингибиторами АПФ. В большинстве случаев ангионевротический отек был легкой тяжести и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии препаратом отмечались редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения разрешились самостоятельно без осложнений, а отклонения показателей функции печени возвращались к норме после отмены терапии. При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота повышения активности «печеночных» ферментов (АЛТ или АСТ  $\geq 3 \times \text{ВГН}$ ) составляла 0,2 % и 0,3 % соответственно (по сравнению с 0,2 % в контрольной группе). Повышение активности «печеночных» ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

НР перечислены ниже (Таблицы 1-7) по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения, расположенной в порядке убывания серьезности: 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 ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно рассчитать на основании имеющихся данных).

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

| Нежелательная реакция                                                  | Частота нежелательной реакции |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Инфекции и инвазии</b>                                              |                               |
| инфекции верхних дыхательных путей                                     | очень редко                   |
| назофарингит                                                           | очень редко                   |
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b>                                 |                               |
| гипогликемия                                                           | нечасто                       |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>                            |                               |
| головокружение                                                         | часто                         |
| головная боль                                                          | нечасто                       |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>                                    |                               |
| запор                                                                  | нечасто                       |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>                                    |                               |
| периферические отеки                                                   | нечасто                       |
| <b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b> |                               |
| артралгия                                                              | нечасто                       |

Описание отдельных нежелательных реакций

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг/сут 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 %).

Частота развития гипогликемии без увеличения степени тяжести состояния составляла 0,4 %, что сопоставимо с таковой в группах препарата сравнения или плацебо (0,2 %).

Масса тела не изменялась по сравнению с исходной: -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.

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

| Нежелательная реакция                       | Частота нежелательной реакции |
|---------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b>      |                               |
| гипогликемия                                | часто                         |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b> |                               |
| тремор                                      | часто                         |
| головокружение                              | часто                         |
| головная боль                               | часто                         |
| повышенная утомляемость                     | нечасто                       |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>         |                               |
| тошнота                                     | часто                         |

Описание отдельных нежелательных реакций

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

При применении вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки в комбинации с метформином отмечалась гипогликемия в 1 % случаев (в группе плацебо + метформин гипогликемия отмечалась нечасто (0,4 %)). В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

Масса тела не изменялась по сравнению с исходной при применении комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки и метформина (+0,2 кг и -1,0 кг в группах



вилдаглиптина и плацебо соответственно).

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.

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

| Нежелательная реакция                       | Частота нежелательной реакции |
|---------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Инфекции и инвазии</b>                   |                               |
| назофарингит                                | очень редко                   |
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b>      |                               |
| гипогликемия                                | часто                         |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b> |                               |
| тремор                                      | часто                         |
| головокружение                              | часто                         |
| головная боль                               | часто                         |
| астения                                     | часто                         |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>         |                               |
| запор                                       | нечасто                       |

#### Описание отдельных нежелательных реакций

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

Частота развития гипогликемии у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг/сут вместе с глимепиридом, составила 1,2 % по сравнению с 0,6 % в группе плацебо + глимепирид. В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

Масса тела не изменялась по сравнению с исходной, когда вилдаглиптин в дозе 50 мг 1 раз в сутки добавляли к терапии глимепиридом (-0,1 кг и -0,4 кг в группах вилдаглиптина и плацебо соответственно).

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

| Нежелательная реакция                       | Частота нежелательной реакции |
|---------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b>      |                               |
| увеличение массы тела                       | часто                         |
| гипогликемия                                | нечасто                       |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b> |                               |
| головная боль                               | нечасто                       |
| астения                                     | нечасто                       |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>         |                               |
| периферические отеки                        | часто                         |

#### Описание отдельных нежелательных реакций

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

При применении комбинации вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки и пиоглитазона отмечалось развитие гипогликемии в 0,6 % случаев, а у пациентов, получавших плацебо и пиоглитазон, – в 1,9 % случаев. В группе применения вилдаглиптина не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

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

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

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

| Нежелательная реакция                  | Частота нежелательной реакции |
|----------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b> |                               |
| гипогликемия                           | часто                         |

|                                             |         |
|---------------------------------------------|---------|
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b> |         |
| головная боль                               | часто   |
| озноб                                       | часто   |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>         |         |
| тошнота                                     | часто   |
| гастроэзофагеальный рефлюкс                 | часто   |
| диарея                                      | нечасто |
| метеоризм                                   | нечасто |

#### Описание отдельных нежелательных реакций

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

При применении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации с метформинном или без метформина) не отмечалось увеличения частоты развития гипогликемии по сравнению с комбинацией плацебо + инсулин (14 % в группе вилдаглиптина и 16,4 % в группе плацебо). У 2 пациентов в группе вилдаглиптина и у 6 пациентов в группе плацебо развилась гипогликемия тяжелой степени.

На момент завершения исследований препарат не оказывал влияния на среднюю массу тела (масса тела увеличилась на +0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, а в группе плацебо осталась неизменной).

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

| Нежелательная реакция                               | Частота нежелательной реакции |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b>              |                               |
| гипогликемия                                        | часто                         |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>         |                               |
| головокружение                                      | часто                         |
| тремор                                              | часто                         |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b> |                               |
| гипергидроз                                         | часто                         |

| Общие нарушения и реакции в месте введения |       |
|--------------------------------------------|-------|
| астения                                    | часто |

#### Описание отдельных нежелательных реакций

Случаев отмены препарата, связанных с НР, в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечено не было. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота отмены терапии, связанная с развитием НР, составила 0,6 %.

Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5,1 % в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1,9 % в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен один эпизод гипогликемии тяжелой степени.

На момент завершения исследования значимого влияния на массу тела выявлено не было (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

Таблица 7. Частота нежелательных реакций при применении вилдаглиптина в пострегистрационном периоде

| Нежелательная реакция                                                                            | Частота нежелательной реакции |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>                                                              |                               |
| панкреатит                                                                                       | частота неизвестна            |
| <b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>                                        |                               |
| гепатит (разрешившийся самостоятельно после отмены лекарственного препарата)                     | частота неизвестна            |
| повышение активности «печеночных» ферментов (нормализация после отмены лекарственного препарата) | частота неизвестна            |
| <b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>                                              |                               |
| крапивница                                                                                       | частота неизвестна            |
| эксфолиативное и буллезное поражения кожи, включая буллезный пемфигоид                           | частота неизвестна            |
| <b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b>                           |                               |
| миалгия                                                                                          | частота неизвестна            |

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

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

При применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться: боль в мышцах, редко – легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение активности липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезией и повышением активности креатинфосфокиназы, АСТ, уровня С-реактивного белка и миоглобина. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей обратимы после отмены препарата.

##### Лечение

При передозировке рекомендуется поддерживающее лечение. Выведение вилдаглиптина из организма с помощью гемодиализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: A10BH02

##### Механизм действия

Вилдаглиптин, представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4),

улучшающим гликемический контроль. Ингибирование вилдаглиптином ДПП-4 приводит к увеличению базального и постпрандиального эндогенного уровня инкретиновых гормонов ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид).

#### Фармакодинамические эффекты

При применении вилдаглиптина в дозе 50-100 мг в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) отмечается улучшение функции  $\beta$ -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 – LAY151 (57 % дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза циано-компонента. Около 4 % дозы препарата подвергаются амидному гидролизу.

В доклинических исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз вилдаглиптина. Вилдаглиптин метаболизируется без участия изоферментов цитохрома P450. Вилдаглиптин не является субстратом изоферментов P450 (CYP), не ингибирует и не

индуцирует изоферменты цитохрома P450.

### Элиминация

После приема препарата внутрь около 85 % дозы выводится почками и 15 % – через кишечник. Почечная экскреция неизменного 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.

### Лица пожилого возраста

У здоровых пожилых людей ( $\geq 70$  лет) общее воздействие вилдаглиптина (100 мг один раз в сутки) увеличивалось на 32 %, при этом пиковая концентрация в плазме крови увеличивалась на 18 % по сравнению с молодыми здоровыми людьми (18-40 лет). Тем не менее эти изменения не считаются клинически значимыми. Ингибирование ДПП-4 вилдаглиптином не зависит от возраста пациента в пределах исследованных возрастных групп.

### Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени 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 вилдаглиптина не выявлено.

### Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени AUC вилдаглиптина увеличивалась по сравнению со здоровыми добровольцами в 1,4, 1,7 и 2 раза соответственно. AUC метаболита LAY151 увеличивалась в 1,6, 3,2 и 7,3 раза, а метаболита BQS867 – в 1,4, 2,7 и 7,3 раза у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степеней соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией ХБП указывают на то, что показатели данной группы схожи с таковыми у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Концентрация метаболита LAY151 у пациентов с терминальной стадией ХБП увеличивалась в 2-3 раза по сравнению с концентрацией у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.



При применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью 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

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А)

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 не выше 25 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

10, 14, 15 или 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной или материала комбинированного на основе алюминиевой фольги и фольги алюминиевой.

30 таблеток в банке из полиэтилена низкого давления, укупоренной крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2, 4, 6 или 8 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 3 контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток или одна банка 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.

Весь оставшийся препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия, АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия, АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru; vertex@vertex.spb.ru

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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