

Листок-вкладыш – информация для пациента

Агарта[®], 50 мг, таблетки

Действующее вещество: вилдаглиптин

Перед приемом препарата внимательно прочитайте листок-вкладыш полностью, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.

Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Агарта[®], и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Агарта[®].
3. Прием препарата Агарта[®].
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Агарта[®].
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

1. Что из себя представляет препарат Агарта[®], и для чего его применяют

Препарат Агарта[®] применяется для лечения взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Действующее вещество лекарственного препарата Агарта[®] вилдаглиптин принадлежит к группе лекарственных средств, называемых «пероральными гипогликемическими средствами». Применяется при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений. Помогает контролировать содержание сахара в крови. Ваш врач назначит Вам только один препарат Агарта[®], или препарат Агарта[®] вместе с другими гипогликемическими препаратами, которые Вы уже принимаете, если они оказались недостаточно эффективными для контроля сахарного диабета.

Сахарный диабет 2 типа развивается, если организм не вырабатывает достаточно инсулина или вырабатываемый инсулин работает недостаточно хорошо. Сахарный диабет может также развиваться, если организм вырабатывает слишком много глюкагона.

Инсулин – это вещество, которое способствует снижению содержания сахара в крови, особенно после приема пищи. Глюкагон – вещество, инициирующее выработку глюкозы печенью, приводящее к повышению содержания сахара (глюкозы) в крови. Поджелудочная железа вырабатывает оба этих вещества.

Показания к применению

Препарат Агарта[®] показан для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов от 18 лет и старше.

В качестве монотерапии:

- при неэффективности диетотерапии и физических упражнений в случае непереносимости или противопоказаний к применению метформина.

В составе двухкомпонентной комбинированной терапии:

- с метформином при недостаточном гликемическом контроле, несмотря на применение максимально переносимой дозы метформина;
- с препаратами сульфонилмочевины при недостаточном гликемическом контроле, несмотря на применение максимально переносимой дозы препаратов

сульфонилмочевины, в случае непереносимости или противопоказаний к применению метформина;

- при недостаточном гликемическом контроле при применении тиазолидиндиона.

В составе тройной комбинированной терапии:

- в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформина при недостаточном гликемическом контроле при применении этих препаратов на фоне диетотерапии и физических упражнений.

Вилдаглиптин показан к применению в комбинации с инсулином (с метформином или без него) при недостаточном гликемическом контроле на фоне применения диеты и физических упражнений и стабильной дозы инсулина.

Способ действия препарата Агарт[®]

Препарат Агарт[®] способствует большей выработке поджелудочной железой инсулина и меньшей глюкогена. Это помогает контролировать содержание сахара в крови. Показано, что данный лекарственный препарат снижает содержание сахара в крови, что может способствовать предотвращению осложнений сахарного диабета. Несмотря на то, что Вы начинаете прием лекарственного препарата для лечения сахарного диабета, важно продолжать придерживаться диеты и/или делать физические упражнения, рекомендованные Вам.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к лечащему врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Агарт[®]

Противопоказания

Не принимайте препарат Агарт[®], если:

- у Вас аллергия на вилдаглиптин или любые другие компоненты данного препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша). Если Вы считаете, что у Вас может быть аллергия на вилдаглиптин или любые другие компоненты препарата Агарт[®], не принимайте данный препарат и проконсультируйтесь с врачом.
- у Вас сахарный диабет 1 типа.
- у Вас острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз).
- у Вас имеется или когда-либо был лактоацидоз.
- у Вас проблемы с печенью, включая отклонение от нормы активности определенных ферментов печени в биохимическом анализе крови. Если Вы ранее принимали вилдаглиптин, однако вынуждены были прекратить прием из-за заболевания печени, Вам не следует принимать данный препарат.
- у Вас тяжелая хроническая сердечная недостаточность.
- врач ранее отмечал у Вас симптомы непереносимости некоторых сахаров (лактозы).
- Вы беременны или кормите ребенка грудью (в связи с недостаточностью клинических данных).

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Агарт[®] проконсультируйтесь с лечащим врачом.

- Если Вы принимаете гипогликемический препарат, известный как сульфонилмочевина (врач может снизить дозу сульфонилмочевины, если Вы принимаете данный препарат вместе с препаратом Агарт[®], чтобы избежать резкого снижения уровня глюкозы в крови [гипогликемии]).
- Если у Вас умеренная или тяжелая почечная недостаточность (Вам потребуется снижение дозы препарата Агарт[®]).
- Если Вам проводят процедуру гемодиализа.
- Если у Вас имеется сердечная недостаточность.
- Если у Вас имеется (или было ранее) заболевание поджелудочной железы.

Диабетические поражения кожи являются частым осложнением сахарного диабета. Вам следует выполнять рекомендации по уходу за кожей и стопами, которые дал Вам лечащий врач. Вам также следует обращать особое внимание на появление новых пузырей или язв при приеме препарата Агарт[®]. При их появлении следует как можно скорее проконсультироваться с врачом.

Вам будут проведены анализы для оценки состояния печени перед началом приема препарата Агарт[®], затем с интервалом 1 раз в три месяца в течение первого года лечения, и периодически в дальнейшем. Это необходимо для того, чтобы выявить повышение активности ферментов печени как можно раньше.

Дети и подростки

Препарат Агарт[®] не предназначен для применения у детей и подростков до 18 лет.

Другие препараты и препарат Агарт[®]

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Ваш врач может изменить дозу препарата Агарт[®], если Вы принимаете другие лекарственные препараты, такие как:

- тиазиды или иные диуретики (известные как мочегонные);
- глюкокортикостероиды (обычно используемые для лечения воспалительных заболеваний);
- препараты для лечения заболеваний щитовидной железы;
- некоторые лекарственные препараты, влияющие на нервную систему.

Беременность и грудное вскармливание

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Не следует принимать препарат Агарт[®] во время беременности. Данные о том, проникает ли вилдаглиптин (действующее вещество препарата Агарт[®]) в грудное молоко, отсутствуют. Если Вы кормите ребенка грудью или собираетесь начать грудное вскармливание, Вам не следует принимать препарат Агарт[®].

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Если Вы чувствуете головокружение при приеме препарата Агарт[®], не управляйте транспортными средствами и не работайте с механизмами.

Препарат Агарт[®] содержит лактозу

Препарат Агарт[®] содержит лактозу (молочный сахар). Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

3. Прием препарата Агарт[®]

Рекомендуемая доза

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Количество препарата Агарт[®], которое следует принимать, зависит от конкретного состояния пациента. Ваш врач скажет точно, сколько таблеток препарата Агарт[®] следует принимать. Максимальная суточная доза составляет 100 мг.

Обычная доза препарата Агарт[®] составляет:

- 50 мг в день за один прием утром при приеме препарата Агарта® с другим лекарственным средством, называемым сульфонилмочевинной.
- 100 мг в день в два приема: 50 мг утром и 50 мг вечером при приеме препарата Агарта® отдельно или вместе с другим лекарственным препаратом, называемым метформином или глитазоном, с комбинацией метформина и сульфонилмочевины или с инсулином.
- 50 мг в день утром, если у Вас умеренная или тяжелая почечная недостаточность или Вы находитесь на гемодиализе.

Путь и способ введения

Таблетку следует глотать целиком, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи.

Продолжительность терапии

Как долго следует принимать препарат Агарта®

Препарат Агарта® следует принимать ежедневно так долго, как прописал Вам врач. Возможно, Вам придется принимать данный препарат длительное время. Ваш лечащий врач будет регулярно проверять Ваше состояние, чтобы убедиться, что лечение приводит к желаемым результатам.

Если Вы приняли больше таблеток препарата Агарта®, чем следовало

Если Вы приняли слишком много таблеток препарата Агарта®, или если кто-то принял Ваш лекарственный препарат, немедленно сообщите Вашему врачу. Может потребоваться медицинская помощь. Если Вам необходимо обратиться к врачу или Вы идете в больницу, возьмите упаковку с собой.

Если Вы забыли принять препарат Агарта®

В случае если Вы пропустили прием препарата, примите его сразу, как только вспомните об этом. Затем примите следующую дозу в обычное время. В случае если Вы вспомнили об этом близко к моменту приема следующей дозы, не принимайте пропущенную дозу. Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную.

Если Вы хотите прекратить прием препарата Агарта®

Не прекращайте прием препарата Агарта® до тех пор, пока врач не отменит его. Если у Вас возникли вопросы по длительности приема препарата, обратитесь к Вашему лечащему врачу.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам, данный препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Прекратите прием препарата Агарта® и немедленно обратитесь к врачу при развитии следующих нежелательных реакций:

- Ангионевротический отек (редко: могут возникать не более чем у 1 человека из 1000): симптомы включают отек лица, языка или глотки, трудности при глотании, затрудненное дыхание, внезапное появление сыпи или крапивницы, которые могут указывать на реакцию, называемую «ангионевротический отек».
- Заболевание печени (гепатит) (редко): симптомы включают желтушность кожи и белков глаз (склеры), тошноту, потерю аппетита или потемнение цвета мочи, которые могут указывать на заболевание печени (гепатит).

- Воспаление поджелудочной железы (панкреатит) (частота неизвестна): симптомы включают сильную и постоянную боль в животе (в области желудка), которая может отдавать в спину, а также тошноту и рвоту.

Другие нежелательные реакции

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при применении вилдаглиптина и метформина:

- Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10): дрожь, головная боль, головокружение, тошнота, низкий уровень глюкозы в крови.
- Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100): утомляемость.

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при применении вилдаглиптина и сульфонилмочевины:

- Часто: дрожь, головная боль, головокружение, слабость, низкий уровень глюкозы в крови.
- Нечасто: запор.
- Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10000): боль в горле, насморк.

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при применении вилдаглиптина и глитазона (тиазолидиндиона):

- Часто: увеличение массы тела, отеки рук, лодыжек или стоп.
- Нечасто: головная боль, слабость, низкий уровень глюкозы в крови.

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при применении вилдаглиптина в монотерапии:

- Часто: головокружение.
- Нечасто: головная боль, запор, отеки рук, лодыжек или стоп, боль в суставах, низкий уровень глюкозы в крови.
- Очень редко: боль в горле, насморк, повышение температуры тела.

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при применении вилдаглиптина, метформина и сульфонилмочевины:

- Часто: головокружение, тремор, слабость, низкий уровень глюкозы в крови, повышенное потоотделение.

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при применении вилдаглиптина и инсулина (с метформинном или без него):

- Часто: головная боль, озноб, тошнота (дурнота), низкий уровень глюкозы в крови, изжога.
- Нечасто: диарея, метеоризм.

Также были зарегистрированы следующие нежелательные реакции:

- Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно): зудящая сыпь, воспаление поджелудочной железы, воспаление печени, локальное шелушение кожи или образование пузырей, боль в мышцах.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже) через систему сообщений государств –

членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

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

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

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374-10-20-05-05, +374-96-22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

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

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

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, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)

Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

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

Кыргызская Республика

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

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

Телефон: + 996-312-21-92-88

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

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

5. Хранение препарата Агарта®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на блистерной упаковке и картонной пачке. Датой истечения срока годности является последний день месяца.

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

Не выбрасывайте лекарственный препарат в канализацию или вместе с бытовым мусором. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Агарта® содержит

Действующим веществом является вилдаглиптин.

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: целлюлоза микрокристаллическая (тип М200LM), лактоза, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), магния стеарат.

Внешний вид препарата Агарта® и содержимое упаковки

Таблетки.

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

По 14 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Держатель регистрационного удостоверения

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

Gedeon Richter Plc.

1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

Производитель

1. Гедеон Рихтер Румыния А.О.,
540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния
2. АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40
Расфасовано/Упаковано
АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5
Выпускающий контроль качества
АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»
Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 (495) 363-39-50
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения
Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закарян, д. 2
Телефон: +374-10-53-00-71
Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь
Адрес: 220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375-17-272-64-87
Телефон, факс: +375-17-215-25-21
Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК
Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187
Телефон: +7-(7272)-58-26-23 (претензии по качеству)
+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)
Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике
Адрес: 720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",
бизнес центр «Аврора», офис 703
Телефон: +996-312-98-81-16
Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

Данный листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза <https://ees.eaeunion.org>.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Агарта, 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. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Агарта показан для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых:

в качестве монотерапии:

– в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений при противопоказаниях или непереносимости метформина;

в составе двухкомпонентной комбинированной терапии:

– с метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на максимально переносимую дозу метформина;

– с препаратами сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на максимально переносимую дозу препаратов сульфонилмочевины, для которых метформин не показан или в случае его непереносимости;

– у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, принимающих тиазолидиндион; в составе тройной комбинированной терапии:

– в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином у пациентов с недостаточным гликемическим контролем при применении этих препаратов на фоне диетотерапии и физических упражнений.

Вилдаглиптин показан к применению в комбинации с инсулином (с метформином или без него) у пациентов с недостаточным гликемическим контролем на стабильной дозе инсулина на фоне диеты и физических упражнений.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

При применении в 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 или без метформина) рекомендуемая суточная доза вилдаглиптина составляет 100 мг, разделенная на 2 приема: 50 мг утром и 50 мг вечером.

При применении в составе двухкомпонентной терапии с препаратами сульфонилмочевины рекомендуемая доза вилдаглиптина составляет 50 мг утром 1 раз в сутки.

При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины его эффективность в дозе 100 мг в сутки сравнима по эффективности с суточной дозой 50 мг.

При применении препарата Агарта в комбинации с препаратами сульфонилмочевины следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препаратов сульфонилмочевины, чтобы уменьшить риск развития гипогликемии. Не рекомендуется суточная доза выше 100 мг.

В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу, как только пациент вспомнит об этом. При этом следует избегать приема удвоенной дозы препарата в один день.

Эффективность и безопасность применения вилдаглиптина в составе тройной комбинированной терапии с метформином и тиазолидиндионом не установлены.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) \geq 50 мл/мин) коррекции дозы препарата Агарта не требуется.

Для пациентов с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности, а также с терминальной стадией хронической почечной недостаточности рекомендованная доза препарата Агарта составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Агарта не следует применять у пациентов с нарушением функции печени, включая пациентов, у которых до начала лечения вилдаглиптином активность

аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) превышает верхнюю границу нормы (ВГН) в 3 раза и более.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Не рекомендуется применять препарат Агарта у детей в возрасте до 18 лет. Эффективность и безопасность не изучались. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Агарта принимают внутрь независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата (см. раздел 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.);
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общая информация

Препарат Агарта не может применяться в качестве замены инсулина у пациентов, находящихся на инсулинотерапии. Препарат противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или пациентов с диабетическим кетоацидозом.

Нарушения функции почек

Опыт применения препарата Агарта у пациентов с хронической болезнью почек в терминальной стадии, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, ограничен. Поэтому препарат Агарта должен применяться с осторожностью у данной категории пациентов (см. также разделы 4.2, 5.1 и 5.2).

Хроническая сердечная недостаточность

Клиническое исследование вилдаглиптина у пациентов с ХСН I–III класса по классификации NYHA показало, что применение вилдаглиптина не было связано с изменением функции левого желудочка или ухудшением ранее существовавшей ХСН по сравнению с плацебо. Клинический опыт лечения пациентов с ХСН класса III по классификации NYHA, получавших вилдаглиптин, все еще ограничен и результаты неубедительны (см. раздел 5.1.).

Нарушения функции печени

Препарат Агарта противопоказан к применению у пациентов с нарушением функции печени, включая пациентов с повышенной активностью «печеночных» ферментов АЛТ или АСТ в 3 и более раз выше верхней границы нормы.

Мониторинг активности ферментов печени

На фоне применения вилдаглиптина 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. Поэтому перед применением препарата Агарта, а также периодически в дальнейшем (в течение первого года применения препарата), рекомендуется проводить контроль биохимических показателей функции печени (с интервалом в 3 месяца). При повышении активности трансаминаз следует провести повторное исследование с целью подтверждения результата, а затем регулярно проводить мониторинг биохимических показателей функции печени до их нормализации. Если выявлено превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН, препарат Агарта рекомендуется отменить.

При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне лечения препаратом Агарта, препарат следует немедленно отменить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом Агарта 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.

Нарушения со стороны кожи

В доклинических токсикологических исследованиях были зарегистрированы случаи поражения кожи, в том числе образование пузырей и язв на конечностях обезьян (см. раздел 5.3). Хотя в клинических исследованиях не отмечено увеличения частоты развития кожных поражений, 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 пузырей и язв.

Острый панкреатит

Применение вилдаглиптина связано с риском развития острого панкреатита. Следует проинформировать пациента о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на острый панкреатит вилдаглиптин следует отменить. Не следует возобновлять терапию вилдаглиптином, если диагноз острого панкреатита подтвержден. У пациентов с острым панкреатитом в анамнезе применять вилдаглиптин следует с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Одна таблетка препарата Агарта содержит 47,82 мг лактозы. Пациенты с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны принимать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия при совместном применении с другими лекарственными препаратами.

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 изоферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Комбинация с пиоглитазоном, метформином и глибенкламидом

Клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с пероральными гипогликемическими препаратами в исследованиях не установлено.

Дигоксин (субстрат гликопротеина-P), варфарин (субстрат изофермента CYP2C9)

В клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не выявлено. Однако это не было установлено в 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 значимого фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении с вилдаглиптином.

Комбинация с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Сообщалось об увеличении частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении вилдаглиптина с ингибиторами АПФ (см. раздел 4.8).

Как и при применении других пероральных гипогликемических препаратов, гипогликемический эффект вилдаглиптина может быть снижен при совместном применении с тиазидами, глюкокортикостероидами, симпатомиметиками и препаратами гормонов щитовидной железы.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Кормление грудью

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

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

Исследования влияния вилдаглиптина на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. При развитии головокружения на фоне применения вилдаглиптина 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 средствами 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 $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$ (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 степени тяжести и разрешался самостоятельно при продолжении терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии вилдаглиптином 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 $\geq 3 \times$ 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 холестаазом 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), 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
Инфекции и инвазии	
инфекции верхних дыхательных путей	очень редко
назофарингит	очень редко

Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
головокружение	часто
головная боль	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	
запор	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	
периферические отеки	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
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
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	часто
Нарушения со стороны нервной системы	
тремор	часто
головокружение	часто
головная боль	часто
повышенная утомляемость	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	
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
Инфекции и инвазии	
назофарингит	очень редко
Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	часто
Нарушения со стороны нервной системы	
тремор	часто
головокружение	часто
головная боль	часто
астения	часто
Желудочно-кишечные нарушения	
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
Нарушения метаболизма и питания	
увеличение массы тела	часто
гипогликемия	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
головная боль	нечасто
астения	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	
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
-----------------------	-------------------------------

Нарушения метаболизма и питания	
гипогликемия	часто
Нарушения со стороны нервной системы	
головная боль	часто
озноб	часто
Желудочно-кишечные нарушения	
тошнота	часто
гастроэзофагеальный рефлюкс	часто
диарея	нечасто
метеоризм	нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

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

При применении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации с метформином или без метформина) не отмечалось увеличения 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 метформином

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

астения	часто
---------	-------

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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

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

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

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374-10-20-05-05, +374-96-22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

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

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

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, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)

Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

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

Кыргызская Республика

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

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

Телефон: + 996-312-21-92-88

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

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

4.9. Передозировка

Информация о передозировке вилдаглиптином ограничена.

Симптомы

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

Применение вилдаглиптина приводит к быстрому и полному ингибированию активности ДПП-4, что вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции инкретиновых гормонов: глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП).

Фармакодинамические эффекты

Повышая концентрацию эндогенных инкретиновых гормонов, вилдаглиптин улучшает чувствительность β -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 функции β -клеток поджелудочной железы, включая оценку гомеостатической модели (НОМА-индекс), соотношение проинсулин/инсулин и показатели чувствительности бета-клеток по данным теста на толерантность к глюкозе с частым забором проб. У лиц без сахарного диабета (с нормальными показателями гликемии) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает концентрацию глюкозы.

Повышая концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин также улучшает чувствительность α -клеток к глюкозе, что приводит к усилению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона.

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

Известно, что повышение концентрации ГПП-1 может замедлять опорожнение желудка, однако на фоне применения вилдаглиптина подобного эффекта не наблюдается.

Клиническая эффективность и безопасность

Вилдаглиптин улучшал показатели гликемии при применении в виде монотерапии или в комбинации с метформином, производным сульфонилмочевины и тиазолидиндионом, что проявлялось клинически значимым снижением концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) в сравнении с исходными показателями (см. таблицу 8).

Снижение концентрации HbA1c при применении вилдаглиптина в ходе клинических исследований было более выраженным при исходно более высоких концентрациях HbA1c.

Сердечно-сосудистый риск

Был проведен мета-анализ независимо и проспективно подтвержденных сердечно-сосудистых явлений, зарегистрированных в 37 клинических исследованиях III и IV фазы с применением монотерапии и комбинированной терапии длительностью до более чем 2 лет (средняя длительность воздействия вилдаглиптина 50 недель, препаратов сравнения – 49 недель). Данный анализ показал, что применение вилдаглиптина не было связано с повышением сердечно-сосудистого риска в сравнении с препаратами сравнения. Комбинированная конечная точка, включавшая подтвержденные серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые явления (СНССЯ), в том числе острый инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, была сходной для вилдаглиптина и

совокупности плацебо и активных препаратов сравнения [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. Оценка каждого из отдельных компонентов СНССЯ показала отсутствие повышения риска (схожее М-Х ОР). Случаи подтвержденной сердечной недостаточности (СН), к которым относились СН, требующая госпитализации, и впервые возникшая СН, зарегистрированы у 41 (0,43%) пациентов, получавших вилдаглиптин, и 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 комбинированной терапии (ITT-популяция оценки основных показателей эффективности)

Плацебо-контролируемые исследования монотерапии	Среднее исходное значение HbA_{1c} (%)	Среднее изменение HbA_{1c} (%) к 24 неделе относительно исходного	Скорректированное по плацебо среднее изменение HbA_{1c} (%) к 24 неделе (95% ДИ)
Исследование 2301: Вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Исследование 2384: Вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* p < 0,05 для сравнения с плацебо	
Исследования доп. терапии/комбинаций			
Вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут + метформин (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Вилдаглиптин 50 мг/сут + глимепирид (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут + пиоглитазон (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут + метформин + глимепирид (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)

		* p < 0,05 для сравнения с плацебо + препарат сравнения
--	--	--

Дети

Не рекомендуется применять препарат Агарта у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по безопасности и эффективности вилдаглиптина у этой группы пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, а его максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,7 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).

Абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85%.

Распределение

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

Биотрансформация

Основным путем выведения вилдаглиптина является биотрансформация. В организме человека 69% дозы вилдаглиптина подвергается биотрансформации. Основной метаболит LAY151 является фармакологически неактивным продуктом гидролиза цианового фрагмента, составляя 57% дозы, за ним следуют глюкуронидный (BQS867) и амидный продукты гидролиза (4% дозы).

Данные *in vitro* в микросомах почек человека указывают, что почки могут быть одним из основных органов, участвующих в гидролизе вилдаглиптина до его основного неактивного метаболита, LAY151. DPP-4 частично участвует в гидролизе вилдаглиптина, что установлено в исследовании *in vivo* у крыс с дефицитом DPP-4. Вилдаглиптин в количественной степени не метаболизируется ферментами цитохрома P450. 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 приема [¹⁴C]-вилдаглиптина внутрь около 85% дозы выводится почками и 15% – через кишечник. Почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При внутривенном введении средний период полувыведения составляет 2 часа, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина – 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. Период полувыведения (T_{1/2}) после приема внутрь составляет около 3 часов, независимо от дозы.

Линейность (нелинейность)

C_{max} и AUC вилдаглиптина в диапазоне терапевтических доз возрастают примерно пропорционально дозе.

Фармакокинетика в особых группах

Пол, индекс массы тела и этническая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику вилдаглиптина.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (6–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается снижение экспозиции вилдаглиптина на 20% и 8% соответственно. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (10–12 баллов по шкале Чайлд-Пью) экспозиция вилдаглиптина повышается на 22%. Максимальное повышение или уменьшение экспозиции вилдаглиптина, не превышающее 30%, не является клинически значимым. Корреляции между степенью печеночной недостаточности и экспозиции вилдаглиптина не выявлено.

Почечная недостаточность

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

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).

Лица пожилого возраста

Максимальное увеличение экспозиции вилдаглиптина на 32% (увеличение C_{max} на 18%) у пациентов старше 70 лет не является клинически значимым, т.е. возраст не влияет на ингибирование ДПП-4.

Дети

Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей до 18 лет не установлены.

5.3. Данные доклинической безопасности

Задержка проведения сердечного импульса у собак наблюдалась на фоне применения вилдаглиптина в дозе 15 мг/кг веса, что в 7 раз превышает максимальную рекомендованную дозу для человека (МРДЧ).

У крыс и мышей отмечалось накопление в легких пенистых альвеолярных макрофагов. Доза вилдаглиптина, при которой был выявлен данный нежелательный эффект, у крыс составила 25 мг/кг (в 5 раз выше МРДЧ), а у мышей – 750 мг/кг (в 142 раза выше МРДЧ).

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. Соответствующая максимальная доза, не приводящая к развитию явных нежелательных эффектов (NOAEL) со стороны ЖКТ, не была установлена.

Вилдаглиптин не показал мутагенных свойств в тестах на генотоксичность *in vitro* и *in vivo*. Исследование фертильности и раннего эмбрионального развития у крыс не выявило признаков нарушения фертильности, репродуктивных способностей и раннего эмбрионального развития при воздействии вилдаглиптина. Эмбриофетальная токсичность изучалась на крысах и кроликах. У крыс отмечалось увеличение частоты выявления волнистых ребер в сочетании с уменьшением показателей массы тела самок, при этом NOAEL составила 75 мг/кг (в 10 раз больше МРДЧ). У кроликов уменьшение массы плода и отклонения в развитии скелета, свидетельствующие о задержке развития, отмечались только при наличии тяжелого токсического воздействия на самку, при этом NOAEL составила 50 мг/кг (в 9 раз больше МРДЧ). Исследование пре- и постнатального развития было проведено на крысах. Отклонения отмечались только при наличии токсического действия на самку при применении дозы ≥ 150 мг/кг и включали кратковременное 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 МРДЧ). Не отмечено увеличения частоты развития опухолей, связанных с воздействием вилдаглиптина. Другое

исследование канцерогенности проводилось на мышах, которые получали препарат в дозе 1000 мг/кг. Отмечено увеличение частоты развития аденокарцином молочной железы и гемангиосаркомы, при этом NOAEL составила 500 мг/кг (в 59 раз больше МРДЧ) и 100 мг/кг (в 16 раз больше МРДЧ) соответственно. Считается, что увеличение частоты развития данных опухолей у мышей не представляет значимого риска для человека, учитывая отсутствие генотоксичности вилдаглиптина и его основного метаболита, возникновение опухолей только у одного вида и высокие соотношения системной экспозиции, при которых отмечались эти опухоли.

В 13-недельном исследовании токсичности вилдаглиптина при применении у яванских макаков в дозе ≥ 5 мг/кг/сут регистрировались поражения кожи с локализацией только на конечностях (передние и задние лапы, хвост) и на ушах. При применении дозы 5 мг/кг/сут (примерно эквивалентно AUC у человека при применении дозы 100 мг) отмечались только буллезные поражения. 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 отмечались при применении доз ≥ 20 мг/кг/сут (примерно в 3 раза выше AUC у человека при применении дозы 100 мг). Некротические поражения хвоста отмечались при применении доз ≥ 80 мг/кг/сут. В течение восстановительного периода поражения кожи были необратимыми у обезьян, получавших препарат в течение 4 недель в дозе 160 мг/кг/сут.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип М200LM)

Лактоза

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

6.6. Особые меры предосторожности при 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

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закария, д. 2

Телефон: +374-10-53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

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

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7-(7272)-58-26-23 (претензии по качеству)
+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)
Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

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

бизнес центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996-312-98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000266)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

04 июня 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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