

Листок-вкладыш - информация для пациента

Агарта[®] Мет 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Агарта[®] Мет 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Агарта[®] Мет 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Действующие вещества: вилдаглиптин и метформина гидрохлорид

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, 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[®] Мет, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Агарта[®] Мет.
3. Прием препарата Агарта[®] Мет.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Агарта[®] Мет.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

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

Препарат Агарта[®] Мет содержит два гипогликемических средства с разными механизмами действия: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов дипептидилпептидазы-4(ДПП-4), и метформин (в форме гидрохлорида), представитель класса бигуанидов. Комбинация этих компонентов позволяет более эффективно контролировать концентрацию глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) в течение 24 часов. Вещество вилдаглиптин способствует увеличению выработки поджелудочной железой инсулина и уменьшению глюкагона. Вещество метформин помогает организму более эффективно использовать инсулин. Показано, что данный лекарственный препарат снижает концентрацию сахара в крови, что может способствовать предотвращению у Вас осложнений сахарного диабета.

Показания к применению

Препарат Агарта[®] Мет применяется для лечения взрослых пациентов от 18 лет и старше с сахарным диабетом 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями).

Препарат Агарта[®] Мет показан в качестве стартовой терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений.

Препарат Агарта[®] Мет показан в качестве дополнения к диете и режиму физических нагрузок для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД 2, не достигших адекватного контроля на фоне монотерапии метформином или вилдаглиптином, либо у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию этими двумя препаратами в виде монопрепаратов.

Для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам:

– в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производным сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;

– в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии;

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

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

Противопоказания

Не принимайте препарат Агарт[®] Мет:

- если у Вас аллергия на вилдаглиптин, метформин или любые другие компоненты данного препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас имеется почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²;
- если у Вас острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как обезвоживание (дегидратация) при повторной рвоте, диарея, лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания;
- если у Вас имеются выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию недостатка кислорода в тканях (тканевой гипоксии), таких как острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда;
- если у Вас печеночная недостаточность, нарушение функции печени, включая повышенную активность «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 и более раз выше верхней границы нормы (3×ВГН). Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одной из нежелательных реакций (НР) при приеме метформина, препарат Агарт[®] Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени;
- если у Вас неконтролируемый сахарный диабет с высоким уровнем сахара и кетоновых тел в крови (диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома);
Кетоацидоз – это состояние, при котором в крови накапливаются так называемые кетоновые тела; данное состояние может привести к диабетической прекоме. Симптомы кетоацидоза – боль в животе, учащенное глубокое дыхание, сонливость или появление необычного фруктового запаха в выдыхаемом воздухе;
- если у Вас имеется или ранее наблюдалось стойкое повышение уровня молочной кислоты в крови (лактоацидоз);
- если Вам будут проводить рентгенологическое исследование с введением йодсодержащего контрастного вещества, Вы должны прекратить прием препарата Агарт[®] Мет за 48 часов до исследования и в течение 48 часов после его проведения;
- если у Вас травма или Вам предстоит обширная хирургическая операция;
- если у Вас сахарный диабет 1 типа;
- если у Вас хронический алкоголизм, острое алкогольное отравление (интоксикация);
- если Вы соблюдаете гипокалорийную диету (менее 1000 ккал/сут).

Особые указания и меры предосторожности

Перед приемом препарата Агарт[®] Мет проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Риск развития лактоацидоза

Препарат Агарта® Мет может вызывать развитие очень редкой, но очень серьезной нежелательной реакции, называемой лактоацидозом, особенно при наличии нарушений функции почек. Риск развития лактоацидоза также повышается при неконтролируемом сахарном диабете, тяжелых инфекционных заболеваниях, длительном голодании или употреблении алкоголя, дегидратации (ниже представлена более подробная информация), нарушениях со стороны печени и любых других состояниях, при которых уменьшается снабжение тканей кислородом (например, при тяжелом остром заболевании сердца).

Если что-либо из перечисленного выше относится к Вам, проконсультируйтесь с лечащим врачом.

При наличии состояния, которое может привести к развитию дегидратации (значительной потере жидкости), например, при тяжелой рвоте, диарее, лихорадке, тепловом воздействии или употреблении недостаточного количества жидкости, **прекратите прием препарата Агарта® Мет на некоторое время**. Обратитесь к врачу за консультацией.

При появлении каких-либо симптомов лактоацидоза немедленно прекратите прием препарата Агарта® Мет и обратитесь к врачу или в ближайший стационар, поскольку данное состояние может привести к развитию комы.

К симптомам лактоацидоза относятся:

- рвота
- боль в животе
- мышечные судороги
- ощущение общего недомогания с выраженной усталостью
- затрудненное дыхание (одышка)
- снижение температуры тела и частоты сердечных сокращений.

Лактоацидоз – состояние, требующее оказания неотложной медицинской помощи в условиях стационара.

Препарат Агарта® Мет не является заменой инсулинотерапии, поэтому Вы не должны принимать препарат для лечения сахарного диабета 1 типа.

Сообщите лечащему врачу, прежде чем принимать препарат Агарта® Мет:

- если у Вас имеется или имелось в прошлом заболевание поджелудочной железы (такое как панкреатит);
- если Вы принимаете противодиабетический препарат, который относится к производным сульфонилмочевины. Врач может снизить дозу препарата сульфонилмочевины, если Вы принимаете его вместе с препаратом Агарта® Мет, чтобы избежать резкого снижения уровня сахара в крови (гипогликемии);
- если Вы ранее принимали вилдаглиптин и были вынуждены прекратить прием из-за заболевания печени, Вам не следует принимать данный препарат;
- если Вы старше 60 лет и выполняете тяжелую физическую работу (в связи с повышенным риском развития у Вас лактоацидоза);
- если планируется проведение обширного хирургического вмешательства, Вам следует прекратить принимать препарат Агарта® Мет на время операции и на некоторое время после нее. Ваш врач решит, когда следует отменить препарат Агарта® Мет и когда возобновить его прием;
- если Вам планируется проведение рентгенографии или сканирования с введением йодсодержащих контрастных средств, Вам следует прекратить прием препарата Агарта® Мет до или во время исследования. Лечащий врач решит, когда Вы должны прекратить лечение препаратом Агарта® Мет и когда можно возобновить лечение.

Аллергические реакции

Сообщалось о развитии тяжелых аллергических реакций на фоне приема препарата. Реакции гиперчувствительности включали ангионевротический отек и эксфолиативные поражения кожи. При появлении таких нежелательных реакций, как сыпь, крапивница, пузыри (волдыри) на коже/шелушение кожи, отечность лица, губ, языка и горла, которая

может сопровождаться затруднением дыхания или глотания, немедленно прекратите прием препарата Агарта® Мет и обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи.

Буллезный пемфигOID

Если у Вас появились волдыри (пузыри) на коже, это может быть признаком состояния, которое называется «буллезный пемфигOID», сообщите об этом лечащему врачу. Лечащий врач может предложить Вам прекратить прием препарата Агарта® Мет.

Контроль функции почек

Во время лечения препаратом Агарта® Мет Ваш лечащий врач будет проводить контроль функции почек 1 раз в год или чаще (если Вы пожилой человек и/или у Вас наблюдается ухудшение функции почек).

Контроль функции печени

Вам будут проведены анализы для оценки состояния печени перед началом приема препарата Агарта® Мет, 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.

Так же Ваш врач будет регулярно проводить контроль анализа крови и мочи на уровень сахара.

Дети и подростки

Препарат Агарта® Мет не предназначен для применения у детей и подростков до 18 лет.

Другие препараты и препарат Агарта® Мет

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

Сообщите о применении следующих препаратов лечащему врачу, так как они могут влиять на действие препарата Агарта® Мет, усиливать или уменьшать его:

- фуросемид (мочегонный препарат – диуретик);
- нифедипин, верапамил (применяют для снижения повышенного артериального давления);
- ранолазин (применяют для лечения стенокардии);
- долутегравир (применяют для лечения ВИЧ-инфекции);
- вандетаниб, кризотиниб, олапариб (противоопухолевые препараты);
- циметидин (применяют для лечения заболеваний желудка);
- рифампицин, триметоприм (антибактериальные препараты);
- изавуконазол (противогрибковый препарат).

Некоторые препараты могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию почек, увеличивая таким образом риск развития лактоацидоза, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ), диуретики, в особенности «петлевые». У пациентов, получающих терапию метформинсодержащими препаратами (например, Агарта® Мет) в начале лечения, а также при одновременном приеме перечисленных выше лекарственных препаратов следует тщательно контролировать функцию почек.

Хлорпромазин при применении в больших дозах (100 мг в день) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина.

Некоторые препараты могут ухудшать контроль над уровнем сахара в крови, снижая гипогликемическое действие метформина, например, глюкагон, тиазидные и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, препараты щитовидной железы, в том числе левотироксин натрия, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и изониазид. При применении перечисленных препаратов совместно с препаратом

Агарта® Мет лечащий врач будет тщательно контролировать параметры гликемического контроля.

Не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы крови.

Препарат Агарта® Мет может влиять на действие следующих препаратов, усиливать или уменьшать его:

- дигоксин (принимают при хронической сердечной недостаточности и нарушениях ритма сердца). Может потребоваться контроль содержания дигоксина в крови, если он принимается одновременно с препаратом Агарта® Мет;
- антикоагулянты непрямого действия (варфарин).

Препарат Агарта® Мет с пищей, напитками и алкоголем

Откажитесь от употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол, во время приема препарата Агарта® Мет. При острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно если у Вас имеются проблемы с печенью или Вы недоедаете.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что можете быть беременны, или планируете беременность, перед началом приема препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Беременность

Не принимайте препарат во время беременности. Прием комбинации метформина и вилдаглиптина во время беременности противопоказан. Клинические данные о применении комбинации метформина и вилдаглиптина у беременных женщин отсутствуют.

Грудное вскармливание

Не кормите ребенка грудью во время приема препарата.

Доклинические исследования показали, что вилдаглиптин и метформин проникают в грудное молоко. В связи с потенциальным риском развития гипогликемии у новорожденного, связанной с проникновением метформина в грудное молоко, и отсутствия данных для вилдаглиптина, прием препарата Агарта® Мет во время грудного вскармливания противопоказан.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и использовать различные механизмы не проводились. Пациентам, испытывающим головокружение в качестве нежелательной реакции, следует избегать вождения транспорта или работы с потенциально опасными механизмами.

3. Прием препарата Агарта® Мет

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

Рекомендуемая доза

Режим дозирования препарата Агарта® Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости терапии. При приеме препарата Агарта® Мет не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Рекомендуемая доза – по 1 таблетке, содержащей 50 мг + 500 мг или 50 мг + 850 мг, или 50 мг + 1000 мг, 2 раза в сутки.

При снижении функции почек врач может назначить меньшую дозу. Если Вы принимаете противодиабетическое средство, относящееся к производным сульфонилмочевины, врач также может назначить меньшую дозу.

Врач может назначить только данный препарат или совместно с другими средствами, снижающими уровень сахара в крови.

Путь и (или) способ введения

Таблетку следует глотать целиком, запивая стаканом воды. Принимайте одну таблетку утром, а вторую вечером во время или непосредственно после приема пищи. Прием таблетки сразу после еды снизит риск нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Продолжительность терапии

Принимайте препарат ежедневно, без перерыва, как Вам назначил лечащий врач. Продолжительность лечения препаратом для Вас определит лечащий врач.

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

Если Вы приняли препарата Агарт[®] Мет больше, чем следовало

При передозировке вилдаглиптином у Вас может наблюдаться боль в мышцах, транзиторные парестезии (пощипывание, покалывание), лихорадка (высокая температура), отеки конечностей, при этом надо немедленно проконсультироваться с врачом. Вам может понадобиться медицинское наблюдение. Если есть возможность, покажите врачу упаковку. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей обратимы после прекращения приема препарата.

Передозировка метформином может привести к лактоацидозу. Симптомы лактоацидоза: мышечные судороги, боль в животе, астения (выраженная слабость), гипотермия (снижение температуры тела), одышка (затруднение дыхания). Прекратите прием препарата Агарт[®] Мет и немедленно обратитесь к врачу или в ближайший пункт скорой помощи, если у Вас возникли симптомы лактоацидоза, поскольку это может привести к развитию комы (крайне тяжелого состояния).

Если Вы забыли принять препарат Агарт[®] Мет

Вы должны принимать препарат с частотой, назначенной Вам лечащим врачом, так как регулярность приема делает лечение более эффективным. Тем не менее, если Вы забыли принять препарат, примите следующую дозу в обычное время. Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную.

Если у Вас есть вопросы по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

Если Вы прекратили прием препарата Агарт[®] Мет

Не прекращайте прием препарата Агарт[®] Мет до тех пор, пока врач не отменит его, поскольку данный препарат помогает осуществлять контроль за уровнем сахара в крови.

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 Агарт[®] Мет и незамедлительно обратитесь к врачу, если у Вас появились любые из нижеперечисленных серьезных нежелательных реакций:

- **Лактоацидоз** (очень редко: могут возникать не более чем у 1 человека из 10000): Препарат Агарт[®] Мет может вызывать развитие очень редкой, но очень серьезной нежелательной реакции, называемой лактоацидозом (см. раздел «Особые указания и

меры предосторожности»). При появлении симптомов лактоацидоза Вы должны **немедленно прекратить прием препарата Агарта® Мет и обратиться к врачу или в ближайший стационар**, поскольку лактоацидоз может привести к коме.

- Ангионевротический отек (редко: могут возникать не более чем у 1 человека из 100): Такие симптомы, как отек лица, языка или глотки, трудности при глотании, затрудненное дыхание, внезапное появление сыпи или крапивницы, могут указывать на развитие реакции, именуемой «ангионевротический отек».
- Заболевания печени (редко: могут возникать не более чем у 1 человека из 100): такие симптомы, как желтушность кожи и белков глаз, тошнота, потеря аппетита или потемнение цвета мочи, могут указывать на заболевание печени (гепатит).
- Воспаление поджелудочной железы (панкреатит) (частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)): проявляется такими симптомами, как сильная и постоянная боль в животе (в области желудка), которая может отдавать в спину, а также тошнота и рвота.

Другие нежелательные реакции

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при приеме комбинации вилдаглиптина с метформином:

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

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при приеме комбинации вилдаглиптина с метформином и сульфонилмочевины:

- Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10): головокружение, тремор, слабость, низкий уровень глюкозы в крови, повышенное потоотделение.

У некоторых пациентов наблюдались следующие нежелательные реакции при приеме комбинации вилдаглиптина с метформином и инсулина:

- Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10): головная боль, озноб, тошнота, низкий уровень глюкозы в крови, гастроэзофагеальный рефлюкс (изжога).
- Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100): диарея, метеоризм.

У некоторых пациентов при монотерапии вилдаглиптином наблюдались следующие нежелательные реакции:

- Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10): головокружение.
- Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100): низкий уровень глюкозы в крови, головная боль, запор, боль в суставах, периферические отеки.
- Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10000): инфекции верхних дыхательных путей, воспаление носовых ходов и задней стенки глотки.

У некоторых пациентов при монотерапии метформином наблюдались следующие нежелательные реакции:

- Очень часто (могут возникать более 1 человека из 10): снижение аппетита, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе.
- Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10): дисгевзия (металлический вкус в рту).
- Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10000): лактоацидоз, воспаление печени, кожные реакции (особенно эритема [покраснение кожи], зуд, крапивница), снижение всасывания витамина B12, отклонения от нормы печеночных проб.

Также были зарегистрированы следующие нежелательные реакции в пострегистрационном периоде:

- Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно): зудящая сыпь, воспаление поджелудочной железы, гепатит

(разрешившийся самостоятельно после отмены лекарственного препарата), повышение активности «печеночных» ферментов (разрешившееся самостоятельно после отмены лекарственного препарата), локальное шелушение кожи или образование волдырей, 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 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»
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 Казахстан: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
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>

5. Хранение препарата Агарта® Мет

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его. Не принимайте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на блистере и картонной пачке после слов («Годен до:»).

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре ниже 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке картонной) для того, чтобы защитить от света.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. 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® Мет содержит

Действующими веществами являются: вилдаглиптин и метформина гидрохлорид.

Агарта® Мет, 50 мг + 500 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 миллиграмм вилдаглиптина, 500 миллиграмм метформина гидрохлорида.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат.

Пленочная оболочка (Опадрай 03F240060 розовый) содержит: гипромеллоза 2910 (E464), тальк (E553b), титана диоксид (E171), макрогол 4000 (E1521), краситель железа оксид

красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид черный (E172).

Агарт[®] Мет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 миллиграмм вилдаглиптина, 850 миллиграмм метформина гидрохлорида.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат.

Пленочная оболочка (Опадрай 03F220075 желтый) содержит: гипромеллоза 2910 (E464), тальк (E553b), титана диоксид (E171), макрогол 4000 (E1521), краситель железа оксид желтый (E172).

Агарт[®] Мет, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 миллиграмм вилдаглиптина, 1000 миллиграмм метформина гидрохлорида

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат.

Пленочная оболочка (Опадрай 03F265012 коричневый) содержит: гипромеллоза 2910 (E464), тальк (E553b), титана диоксид (E171), макрогол 4000 (E1521), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид черный (E172).

Внешний вид препарата Агарт[®] Мет и содержимое упаковки

Дозировка 50 мг + 500 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «АВ2» на одной стороне и с риской на другой.

Дозировка 50 мг + 850 мг

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «АВ3» на одной стороне и с риской на другой.

Дозировка 50 мг + 1000 мг

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с гравировкой «АВ4» на одной стороне и с риской на другой.

По 10 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Держатель регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

Производитель

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 850 мг, 50 мг + 1000 мг

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

Все претензии потребителей следует направлять представителю держателя регистрационного удостоверения или держателю регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

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)

Электронный адрес: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Агарта Мет, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Агарта Мет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Агарта Мет, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вилдаглиптин и метформина гидрохлорид.

Агарта Мет, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 500 мг метформина гидрохлорида.

Агарта Мет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 850 мг метформина гидрохлорида.

Агарта Мет, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг вилдаглиптина и 1000 мг метформина гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Агарта Мет, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «АВ2» на одной стороне и с риской на другой.

Агарта Мет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «АВ3» на одной стороне и с риской на другой.

Агарта Мет, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, с гравировкой «АВ4» на одной стороне и с риской на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Агарта Мет показан к применению у взрослых пациентов для лечения сахарного диабета 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
- у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов;

- в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производным сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;
- в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии;
- в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования препарата Агарта Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости терапии. При применении препарата Агарта Мет не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Рекомендуемую начальную дозу препарата Агарта Мет следует подбирать, учитывая длительность течения СД и показатели гликемии, состояние пациента и уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности нежелательных реакций (НР) со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина, препарат Агарта Мет принимают во время еды.

В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее. Не рекомендуется прием двойной дозы препарата в течение 1 суток.

Начальная доза препарата Агарта Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптином

Терапию препаратом Агарта Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг + 500 мг 2 раза в сутки; после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать.

Начальная доза препарата Агарта Мет при неэффективности монотерапии метформином

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина терапию препаратом Агарта Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

Начальная доза препарата Агарта Мет у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток

В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина терапию препаратом Агарта Мет следует начинать с таблетки, максимально близкой по дозировке к существующему лечению, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг и корректировать дозу в зависимости от эффективности.

Стартовая доза препарата Агарта Мет в качестве начальной терапии у пациентов с СД 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений

В качестве стартовой терапии препарат Агарта Мет следует применять в начальной дозе 50 мг + 500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно увеличивать дозу до 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

Комбинированная терапия препаратом Агарта Мет и производным сульфонилмочевины или инсулином

Доза препарата Агарта Мет рассчитывается исходя из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза в день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Перед началом терапии метформинсодержащими препаратами (такими как Агарта Мет) следует определить СКФ, далее следует контролировать данный показатель не реже 1 раза в год. У пациентов с риском ухудшения уже существующего нарушения функции почек, а также у пожилых пациентов, функцию почек следует контролировать чаще, например, каждые 3–6 месяцев.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (с СКФ 30 – 44 мл/мин/1,73 м²) препарат следует принимать по 1 таблетке в дозе 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки; с СКФ 45 – 59 мл/мин/1,73 м² начальная доза препарата Агарта Мет – по 1 таблетке в дозе 50 мг + 500 мг или 50 мг + 850 мг, суточная доза препарата не должна превышать 50 мг + 1000 мг – 1 раз в сутки. У пациентов с СКФ < 60 мл/мин перед началом терапии метформинсодержащими препаратами (такими как Агарта Мет) следует оценить факторы, способствующие увеличению риска развития лактоацидоза. У пациентов с СКФ < 30 мл/мин применение препарата Агарта Мет противопоказано, что обусловлено наличием метформина в составе препарата.

В зависимости от текущего состояния функции почек следует соблюдать следующие рекомендации по дозировке действующих веществ препарата:

СКФ, мл/мин	Метформин	Вилдаглиптин
-------------	-----------	--------------

60–89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. При снижении функции почек может потребоваться уменьшение дозы.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
45–59	Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Начальная доза не должна превышать 1000 мг	Максимальная суточная доза составляет 50 мг.
30–44	Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. Начальная доза не должна превышать 500 мг	
< 30	Метформин противопоказан.	

Если необходимая доза для одного из 2-х действующих веществ не доступна при применении препарата Агарта Мет, вместо комбинированного препарата следует использовать два отдельных монопрепарата вилдаглиптина и метформина.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Агарта Мет не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВГН до начала лечения (см. разделы 4.3, 4.4 и 4.8).

Пациенты пожилого возраста

Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается нарушение функции почек, дозу препарата Агарта Мет у данных пациентов следует корректировать, основываясь на показателях функции почек. При применении препарата у пациентов старше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Дети

Применение комбинации вилдаглиптин + метформин у детей до 18 лет противопоказано. Безопасность и эффективность комбинации вилдаглиптин + метформин у детей на данный момент не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Агарта Мет следует принимать во время или непосредственно после приема пищи для уменьшения выраженности нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с наличием метформина в составе препарата (см. также раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину или метформину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м².
- Острые состояния с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания).
- Клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда).

Нарушения функции печени, включая пациентов с повышенной активностью «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 3 и более раз выше верхней границы нормы (3×ВГН).

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одной из нежелательных реакций (НР) при применении метформина, препарат Агарта Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.

- Диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома. Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией.
- Лактоацидоз, в том числе, в анамнезе.
- Прием препарата в течение 48 часов до и не менее 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества.
- Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
- Соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов, получающих лечение инсулином, комбинация вилдаглиптин + метформин не может заменить инсулинотерапию. Комбинацию вилдаглиптин + метформин не следует применять для лечения СД 1 типа или диабетического кетоацидоза.

Соблюдение мер предосторожности при применении комбинации вилдаглиптин + метформин требуется:

- у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе;
- у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, в связи с повышенным риском развития у них лактоацидоза;
- у пациентов с почечной недостаточностью с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м².

Вилдаглиптин

Нарушение функции печени

Применение комбинации вилдаглиптин + метформин не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением активности АЛТ или АСТ более чем в 3 раза ВГН до начала терапии.

При применении вилдаглиптина зарегистрированы редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит). Эти случаи, как правило, были бессимптомными, без клинических последствий, а после отмены терапии показатели функции печени возвращались к норме. Следует провести обследование функции печени перед началом терапии комбинации вилдаглиптин + метформин, затем контролировать 1 раз в 3 месяца в течение первого года применения препарата, а далее периодически. При выявлении повышения активности аминотрансфераз следует провести повторное обследование 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 при повторном обследовании, применение препарата должно быть прекращено. При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения комбинации вилдаглиптин + метформин терапию следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

Метформин

Лактоацидоз

Лактоацидоз представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, наиболее часто возникающее при резком ухудшении функции почек, а также при

кардиореспираторных синдромах, сепсисе. При резком ухудшении функции почек происходит накопление метформина в организме, что способствует увеличению риска развития лактоацидоза.

В случае дегидратации (например, связанной с тяжелой диареей или рвотой, лихорадкой или при уменьшении потребления жидкости) пациенту, принимающему метформинсодержащие препараты (например, комбинация вилдаглиптин + метформин) следует немедленно прекратить прием вышеуказанных препаратов и обратиться за медицинской помощью. У пациентов, принимающих препараты, содержащие метформин (например, комбинация вилдаглиптин + метформин), следует с осторожностью начинать терапию препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (например, гипотензивные препараты, диуретики, НПВП). К другим факторам риска относятся: злоупотребление алкоголем, нарушение функции печени, неадекватно контролируемый сахарный диабет, кетоацидоз, продолжительное голодание, состояния, ассоциированные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных средств, способных вызывать лактоацидоз.

Диагностика лактоацидоза

Следует проинформировать пациента и/или лиц, осуществляющих уход за пациентом, о риске развития лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей комой. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие лактоацидоза, пациенту следует прекратить прием препарата Агарт Мет и немедленно обратиться за медицинской помощью. Данные лабораторного и инструментального обследования: снижение рН крови (<7,35), увеличение концентрации лактата в плазме крови >5 ммоль/л, а также увеличенный анионный интервал и увеличение соотношения лактат/пируват.

Контроль функции почек

Перед началом терапии следует определить СКФ, а также контролировать данный показатель периодически на фоне терапии препаратом. Применение метформинсодержащих препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) противопоказано у пациентов с СКФ <30 мл/мин; при наличии состояний, способных нарушать функцию почек, применение вышеуказанных препаратов следует временно приостановить.

Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления и развития лактоацидоза возрастает с увеличением степени тяжести нарушения функции почек. Поскольку пожилой возраст может сопровождаться ухудшением функции почек, у

пациентов данной категории следует тщательно корректировать дозу метформинсодержащих препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) для подбора минимальной дозы, обеспечивающей адекватный гликемический эффект, с регулярным контролем функции почек.

Взаимодействия

Одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на функцию почек или распределение метформина

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, способными влиять на функцию почек, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику или ингибирующие почечный транспорт и повышающие системную экспозицию метформина.

Применение йодсодержащих рентгенконтрастных средств для внутрисосудистого введения.

Внутривенное введение рентгенконтрастных йодсодержащих средств может провоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, приводя к аккумуляции метформина в организме и увеличению риска развития лактоацидоза. Прием метформинсодержащих препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует временно прекратить перед процедурой или на время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее 48 часов после проведения процедуры, после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Употребление алкоголя

Установлено, что этанол усиливает влияние метформина на метаболизм лактата. Пациента следует предупредить о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения метформинсодержащих препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин). Алкогольная интоксикация ассоциирована с увеличением риска лактоацидоза, в особенности при длительном голодании, недостаточном питании и нарушении функции печени.

Содержание витамина В₁₂

Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение концентрации витамина В₁₂ в плазме крови. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. После отмены метформина и/или заместительной терапии витамином В₁₂ сывороточная концентрация витамина В₁₂ быстро нормализуется. У пациентов, получающих метформинсодержащие препараты (такие как комбинация вилдаглиптин + метформин), не реже 1 раза в год следует контролировать показатели

общеклинического анализа крови. При выявлении отклонений гематологических показателей от нормы следует уточнить этиологию таких нарушений и провести соответствующее лечение. У некоторых пациентов (например, пациентов с недостаточным потреблением или нарушениями всасывания витамина В₁₂ или кальция) существует предрасположенность к снижению концентрации витамина В₁₂ в плазме крови. У таких пациентов определение концентрации витамина В₁₂ в плазме крови не реже 1 раза в 2–3 года может иметь диагностическую ценность.

Гипоксия

Сердечно-сосудистый коллапс (шок), острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, для которых характерна гипоксемия, ассоциированы с лактоацидозом, а также могут способствовать преренальной азотемии. При возникновении вышеуказанных состояний применение метформинсодержащих препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует немедленно прекратить.

Хирургические вмешательства

На время хирургических вмешательств с общей, спинальной или эпидуральной анестезией (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) применение метформинсодержащих препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует отменить.

Возобновление приема препарата возможно не ранее, чем через 48 часов после вмешательства или после восстановления перорального приема пищи после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, являющийся одной из НР при применении метформина, комбинации вилдаглиптин + метформин не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.

Ухудшение состояния пациентов с СД 2 типа, ранее отвечавших на терапию

При выявлении отклонения лабораторных показателей от нормы или при появлении клинических симптомов ухудшения общего состояния (особенно при нечетко выраженной и смазанной симптоматике) у пациентов с предшествующим адекватным ответом на терапию следует незамедлительно провести лабораторную диагностику для выявления кетоацидоза и/или лактоацидоза. При выявлении ацидоза следует немедленно прекратить применение препарата и провести необходимые меры коррекции состояния пациента.

Гипогликемия

Как правило, гипогликемия не отмечается у пациентов, получающих терапию только приемом комбинации вилдаглиптин + метформин, однако она может возникать на фоне низкокалорийной диеты (когда интенсивная физическая нагрузка не компенсируется калорийностью пищи), либо на фоне употребления алкоголя. Развитие гипогликемии наиболее вероятно у пожилых, ослабленных или истощенных пациентов, а также на фоне гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности или алкогольной интоксикации. У пожилых пациентов и у лиц, получающих бета-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

Снижение эффективности гипогликемических средств

При стрессе (лихорадке, травме, инфекции, хирургическом вмешательстве и т.д.), развивающемся у пациентов, получающих гипогликемические препараты по стандартной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость временного прекращения терапии комбинацией вилдаглиптин + метформин и перевода пациента на инсулинотерапию.

Возобновление лечения комбинацией вилдаглиптин + метформин возможно после окончания острого периода.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вилдаглиптин и метформин

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) и метформина (1000 мг 1 раз в сутки) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между ними отмечено не было. Лекарственные взаимодействия для каждого действующего вещества хорошо изучены. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения комбинации вилдаглиптин + метформин у пациентов, одновременно получавших другие препараты и вещества, непредвиденных взаимодействий выявлено не было.

Ниже представлена имеющаяся информация по взаимодействию для каждого действующего вещества.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов системы цитохрома P450 (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами P450 (CYP), маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость

метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинически значимого взаимодействия вилдаглиптина с пероральными препаратами, наиболее часто применяемыми при лечении СД 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином) не установлено.

Метформин

Фуросемид увеличивает C_{\max} и AUC метформина, но не влияет на его почечный клиренс.

Метформин снижает C_{\max} и AUC фуросемида и также не влияет на его почечный клиренс.

Нифедипин увеличивает всасывание, C_{\max} и AUC метформина; кроме того, он увеличивает выведение его почками. Метформин практически не влияет на фармакокинетические параметры нифедипина.

Глибенкламид не влияет на фармакокинетические/фармакодинамические параметры метформина. Метформин, в целом, снижает C_{\max} и AUC глибенкламида, однако величина эффекта сильно варьирует. По этой причине клиническое значение подобного взаимодействия остается неясным.

Йодсодержащие рентгенконтрастные средства

Прием метформинсодержащих препаратов (таких как комбинация вилдаглиптин + метформин) следует временно отменить до процедуры или на время проведения процедуры; возобновлять прием следует не ранее 48 часов после проведения процедуры, после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Препараты, снижающие клиренс метформина

Сопутствующее применение препаратов, влияющих на общие системы канальцевого транспорта, принимающие участие в почечной экскреции метформина (например, ингибиторов органического катионного транспортера-2 [OCT2]/белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов [MATE], таких как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин) может приводить к повышению системной экспозиции метформина.

Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2)

Метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2.

При совместном применении с метформином:

- ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снижать гипогликемическое действие метформина.
- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличивать всасывание метформина в ЖКТ и усиливать его гипогликемическое действие.

- ингибиторы OСТ2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снижать выведение метформина почками и приводить к увеличению его концентрации в плазме крови.
- ингибиторы OСТ1 и OСТ2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снижать гипогликемическое действие метформина.

Другие препараты

Некоторые препараты могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию почек, увеличивая таким образом риск развития лактоацидоза, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ), диуретики, в особенности «петлевые». У пациентов, получающих терапию метформинсодержащими препаратами (например, препарат Агарта Мет) в начале лечения, а также при одновременном применении перечисленных выше лекарственных препаратов следует тщательно контролировать функцию почек.

У здоровых добровольцев при одновременном применении метформина и пропранолола, а также при применении метформина и ибупрофена не наблюдалось изменения их фармакокинетических показателей.

Некоторые препараты могут вызывать гипергликемию и способствуют снижению эффективности гипогликемических средств. К подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, глюкагон, препараты гормонов щитовидной железы, в том числе левотироксин натрия, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и изониазид. При одновременном применении подобных препаратов или, напротив, в случае их отмены рекомендуется тщательно оценивать эффективность контроля гликемии, а также корректировать дозу метформина.

Не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы крови.

Хлорпромазин при применении в больших дозах (100 мг в день) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы комбинации вилдаглиптин + метформин под контролем концентрации глюкозы крови.

Инъекционные β -2-симпатомиметики: повышают гликемию вследствие стимуляции β -2 - адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости

рекомендуется применение инсулина. При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

Поскольку при применении метформина у пациентов с острой алкогольной интоксикацией повышается риск развития лактоацидоза (в особенности, при голодании, истощении или нарушении функции печени), при приеме комбинации вилдаглиптин + метформин следует воздерживаться от употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих этиловый спирт.

Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные данные по применению вилдаглиптина в комбинации с метформином у беременных женщин отсутствуют. В доклинических исследованиях вилдаглиптина выявлена репродуктивная токсичность при применении в высоких дозах. В исследованиях на животных не было выявлено признаков репродуктивной токсичности метформина. Исследования на животных не выявили признаков тератогенного действия вилдаглиптина и метформина, однако при применении в дозах, токсичных для беременных самок, было продемонстрировано их фетотоксическое действие (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Агарта Мет не следует принимать во время беременности.

Кормление грудью

Доклинические исследования показали, что вилдаглиптин и метформин проникают в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли вилдаглиптин в женское грудное молоко, однако доказано, что метформин в небольших количествах проникает в женское грудное молоко. В связи с потенциальным риском развития гипогликемии у новорожденного, связанной с проникновением метформина в грудное молоко, и отсутствия данных для вилдаглиптина, применение препарата Агарта Мет во время грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Исследований влияния комбинации вилдаглиптин + метформин на фертильность у человека не проводилось. В исследованиях у животных применение вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, не вызывало нарушений фертильности.

Не было отмечено отрицательного влияния на фертильность у самцов и самок при применении метформина в дозах 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 3 раза превышает рекомендованную дозу для человека (при пересчете на площадь поверхности тела).

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

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Пациентам, у которых может возникнуть головокружение как нежелательная реакция, следует избегать управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Представленные ниже данные относятся к применению вилдаглиптина и метформина в монотерапии и в комбинации.

Отмечены редкие случаи развития ангионевротического отека на фоне терапии препаратом со сходной частотой в контрольной группе. Наиболее часто случаи ангионевротического отека отмечались при применении препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ). В большинстве случаев ангионевротический отек был легкой степени и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии вилдаглиптином редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклонения показателей функции печени от нормы разрешались самостоятельно без осложнений после прекращения терапии препаратом. При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота повышения активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН)) составляла 0,2% или 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.

Вилдаглиптин не оказывал влияния на массу тела при добавлении к метформину.

Нежелательные реакции (НР) со стороны ЖКТ при применении метформина регистрируются очень часто.

Частота НР со стороны ЖКТ, на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и метформина гидрохлоридом составляла 13,2% (при применении 50 мг один раз в день или два раза в день). При применении монотерапии метформина – 18,1%.

Ниже приведены НР, возможные как при применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином, так и монопрепаратов вилдаглиптина и метформина. НР распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной

деятельности MedDRA, с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно), включая отдельные случаи.

НР, возможные при применении комбинации вилдаглиптина и метформина

Нарушения метаболизма и питания: часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – тремор, головная боль, головокружение; нечасто – повышенная утомляемость.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо изменений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в комбинации с метформином.

Изучение применения комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве стартовой терапии при сахарном диабете 2 типа не выявило отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков.

В комбинации с инсулином

В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него, частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составила 0,3% в группе вилдаглиптина, при этом в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

Частота гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (14,0% в группе вилдаглиптина и 16,4% в группе плацебо). В группе вилдаглиптина отмечены случаи гипогликемии тяжелой степени у двух пациентов, в группе плацебо – у 6 пациентов.

На момент завершения исследования вилдаглиптин не оказывал влияния на среднюю массу тела (масса тела увеличена на + 0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, в группе плацебо изменений не отмечено).

НР у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином (с метформином или без него), представлены ниже.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – диарея, метеоризм.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение концентрации глюкозы в крови.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – озноб.

В комбинации с препаратами сульфонилмочевины

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

НР у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, представлены ниже.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, тремор.

Нарушения метаболизма и питания: часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астения.

Вилдаглиптин в монотерапии

Инфекции и инвазии: очень редко – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – запор.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – артралгия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – периферические отеки.

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином не отмечалось клинически значимого повышения частоты вышеуказанных НР, отмечавшихся при приеме вилдаглиптина.

На фоне монотерапии вилдаглиптином 50 мг 1 раз в день частота отмены терапии по причине НР составила 0,2%, 50 мг 2 раза в день 0,1%, а в группе плацебо – 0,6%, в группе препарата сравнения – 0,5%.

В исследовании монотерапии вилдаглиптином частота развития гипогликемии составляла 0,5% среди пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 1 раз в день и 0,3% – 50 мг 2 раза в день, по сравнению с 0,2% в группах плацебо и препарата сравнения. Серьезных и тяжелых НР не было выявлено.

Монотерапия вилдаглиптином не оказывала влияния на массу тела.

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

Пострегистрационные исследования

Желудочно-кишечные нарушения: частота неизвестна – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – гепатит (разрешившийся самостоятельно после отмены лекарственного препарата), повышение активности «печеночных» ферментов (разрешившееся самостоятельно после отмены лекарственного препарата).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: частота неизвестна – миалгия, артралгия, в редких случаях выраженная.

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

Метформин в монотерапии

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – снижение аппетита; очень редко – лактоацидоз.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе; часто – дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница).

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – уменьшение всасывания витамина В12, изменение показателей функции печени.

Уменьшение всасывания витамина В12 и снижение его концентрации в сыворотке крови на фоне применения метформина отмечалось очень редко у пациентов, получавших препарат в течение длительного времени, и, как правило, не представляло клинического значения.

Следует учитывать возможность уменьшения всасывания витамина В12 у пациентов с мегалобластной анемией.

Отдельные случаи отклонения лабораторных показателей функции печени от нормы или случаи гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после его отмены.

Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции нежелательных реакций или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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»

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

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>

4.9. Передозировка

Вилдаглиптин

В клинических исследованиях при приеме препарата в дозе 400 мг/сут наблюдались боли в мышцах, редко – легкие транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение активности липазы (выше ВГН в 2 раза). При применении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезией и повышением концентрации креатининфосфокиназы, С-реактивного белка и миоглобина, активности АСТ. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

Выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

Метформин

Наиболее эффективный метод удаления лактата и метформина – гемодиализ.

В случае передозировки необходимо проводить соответствующее симптоматическое лечение, основываясь на состоянии пациента и клинических проявлениях.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; комбинации пероральных гипогликемических средств.

Код АТХ: А10ВD08.

Механизм действия

В состав препарата Агарт Мет входят два гипогликемических средства с разными механизмами действия: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и метформин (в форме гидрохлорида), представитель класса бигуанидов. Комбинация этих компонентов позволяет более эффективно контролировать концентрацию глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) в течение 24 часов.

Вилдаглиптин, представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент ДПП-4, улучшая гликемический контроль.

Ингибирование активности ДПП-4 вызывает увеличение как базального, так и постпрандиального эндогенного уровня инкретиновых гормонов: глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Метформин снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает инсулинорезистентность за счет усиления захвата и утилизации глюкозы периферическими тканями.

Метформин индуцирует внутриклеточный синтез гликогена, действуя на гликогенсинтазу, и усиливает транспорт глюкозы некоторыми мембранными белками-переносчиками глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

Фармакодинамические эффекты

Вилдаглиптин + метформин

Безопасность и эффективность отдельных компонентов препарата, а также одновременное их применение были изучены ранее в клинических исследованиях, где установлен дополнительный положительный эффект добавления вилдаглиптина к терапии метформином у пациентов с неадекватно контролируемым СД 2 типа.

В клинических исследованиях вилдаглиптин не оказывал влияния на массу тела при добавлении к метформину.

Вилдаглиптин

Применение вилдаглиптина у пациентов с СД 2 типа приводит к быстрому и полному ингибированию активности ДПП-4, которое наблюдается на протяжении 24 часов. Повышая концентрацию ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает увеличение чувствительности β -клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. Применение вилдаглиптина в дозах 50 мг и 100 мг в сутки у пациентов с СД 2 типа вызывало значительное улучшение показателей функции β -клеток.

Степень улучшения функции β -клеток зависит от степени их исходного повреждения, так у людей без СД (с нормальной концентрацией глюкозы в плазме крови) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает концентрацию глюкозы. Повышая концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность α -клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение повышенной концентрации глюкагона после еды, в свою очередь, вызывает снижение инсулинорезистентности. Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентрации инкретиновых гормонов, 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 отмечалось снижение концентрации липидов в плазме крови после приема пищи, данный эффект не связан с улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы и опосредованным влиянием вилдаглиптина на активность инкретиновых гормонов.

Известно, что повышение концентрации ГПП-1 может приводить к замедлению опорожнения желудка, однако на фоне применения вилдаглиптина подобного эффекта не наблюдается.

Метформин

Метформин улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с СД 2 типа, снижая концентрацию глюкозы в плазме крови как до, так и после еды.

В отличие от производных сульфонилмочевины, метформин не вызывает гипогликемии ни у пациентов с СД 2 типа, ни у здоровых людей (за исключением особых случаев).

Терапия препаратом не приводит к развитию гиперинсулинемии. При применении метформина секреция инсулина не меняется, в то время как концентрация инсулина в плазме крови натощак и в течение дня может снижаться.

При применении метформина в терапевтических дозах в клинических исследованиях средней продолжительности, а также в длительных клинических исследованиях отмечено благоприятное влияние на метаболизм липопротеидов вне зависимости от его влияния на гликемию: снижение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Вилдаглиптин + метформин

Абсорбция

В исследованиях показана биоэквивалентность по показателям площади под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) препарата Агарта Мет в трех разных дозировках (50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг и 50 мг + 1000 мг) и вилдаглиптина и метформина, принятых в соответствующих дозах в виде отдельных таблеток.

Прием пищи не влияет на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе препарата Агарта Мет. Значения C_{max} и AUC метформина в составе препарата Агарта Мет при одновременном приеме с пищей снижались на 26% и 7% соответственно. Кроме того, на фоне приема пищи замедлялось всасывание метформина, что приводило к увеличению времени достижения максимальной концентрации (T_{max} , от 2,0 до 4,0 ч). Подобное изменение C_{max} и AUC на фоне приема пищи отмечалось и в случае применения метформина в отдельности, однако в последнем случае изменения были менее значительными. Влияние пищи на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина в составе препарата Агарта Мет не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

Вилдаглиптин

Абсорбция

При приеме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, а его 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 всасывания и 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%). Препарат распределяется равномерно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина

происходит предположительно экстраваскулярно, объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения (V_{ss}) составляет 71 л.

Биотрансформация

Биотрансформация является основным путем выведения вилдаглиптина. В организме человека подвергается превращению 69% дозы препарата. Основным метаболит, LAY151 (57% дозы), фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза цианокомпонента. Около 4% дозы препарата подвергаются амидному гидролизу.

В исследованиях *in vivo* у животных с дефицитом ДПП-4 отмечается частичное положительное влияние данного фермента на гидролиз вилдаглиптина. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов системы цитохрома P450. По данным исследований *in vitro* вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома CYP450.

Элиминация

После приема внутрь меченного радиоактивной меткой вилдаглиптина около 85% дозы выводится почками и 15% через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При внутривенном введении у здоровых добровольцев 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.

Линейность (нелинейность)

Вилдаглиптин быстро всасывается, абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85%. C_{max} и AUC вилдаглиптина увеличиваются приблизительно пропорционально дозе при применении в диапазоне терапевтических доз.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пол

У здоровых добровольцев мужского и женского пола различного возраста и с различным индексом массы тела (ИМТ) не отмечено изменений фармакокинетики вилдаглиптина. Степень ингибирования активности ДПП-4 вилдаглиптином не меняется в зависимости от пола.

Ожирение

Не отмечено влияния ИМТ на фармакокинетические параметры вилдаглиптина. Степень ингибирования активности ДПП-4 вилдаглиптином не меняется в зависимости от величины ИМТ.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени AUC вилдаглиптина увеличивалась по сравнению со здоровыми добровольцами в 1,4, 1,7 и 2 раза соответственно. AUC метаболита LAY151 увеличивалась в 1,6, 3,2 и 7,3 раз, а метаболита BQS867 – в 1,4, 2,7 и 7,3 раз у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени соответственно. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) указывают на то, что показатели у 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. Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограничено (3% при проведении процедуры длительностью более 3–4 часов через 4 часа после однократного приема препарата).

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (6–10 баллов по шкале Чайлд-Пью) после однократного приема вилдаглиптина внутрь в дозе 100 мг отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 8% и 20% соответственно. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (12 баллов по шкале Чайлд-Пью) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22%. Максимальное изменение биодоступности вилдаглиптина (увеличение или уменьшение), в среднем до 30%, не является клинически значимым. Корреляции между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлено.

Лица пожилого возраста

Максимальное увеличение биодоступности на 32% (увеличение C_{max} на 18%), отмеченное у пациентов старше 70 лет без соматической патологии при приеме вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки, не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Дети

Фармакокинетика метформина у детей в возрасте не менее 10 лет не изучалась. Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Этническая принадлежность

Этническая принадлежность не влияет на фармакокинетику вилдаглиптина.

Метформин

Абсорбция

Абсолютная биодоступность метформина при приеме внутрь в дозе 500 мг натошак составляла 50–60%. C_{max} достигается через 2,5 часа после приема. При увеличении

однократной дозы препарата от 500 мг до 1500 мг и от 850 мг до 2250 мг внутрь, отмечалось отсутствие зависимости фармакокинетических параметров от дозы. Этот эффект обусловлен не столько изменением выведения препарата, сколько замедлением его всасывания. На фоне приема пищи степень и скорость всасывания метформина также несколько снижались. Так, при однократном приеме препарата в дозе 850 мг вместе с пищей, отмечалось снижение C_{\max} примерно на 40%, AUC на 25% и увеличение T_{\max} на 35 минут. Клиническое значение данных фактов не установлено.

Распределение

При однократном приеме внутрь в дозе 850 мг кажущийся объем распределения метформина составляет 654 ± 358 л. Метформин практически не связывается с белками плазмы крови, в то время как производные сульфонилмочевины связываются с ними более чем на 90%. Метформин проникает в эритроциты (вероятно усиление этого процесса со временем). При применении метформина по стандартной схеме (стандартные доза и частота приема) равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 24–48 часов и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических исследований C_{\max} метформина в плазме крови не превышала 5 мкг/мл (даже при приеме в максимальных дозах).

Биотрансформация

При однократном внутривенном введении метформина здоровым добровольцам он выводится почками в неизменном виде. При этом препарат не метаболизируется в печени (у человека не выявлено никаких метаболитов) и не выводится с желчью.

Элиминация

Поскольку почечный клиренс метформина примерно в 3,5 раза превышает клиренс креатинина (КК), основным путем выведения препарата является канальцевая секреция. При приеме внутрь примерно 90% всосавшейся дозы выводится почками в течение первых 24 ч; при этом $T_{1/2}$ из крови составляет около 6,2 часов. $T_{1/2}$ метформина из цельной крови составляет около 17,6 часов, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пол

У пациентов мужского и женского пола с СД 2 типа не отмечено значимых различий фармакокинетических параметров метформина. Аналогичным образом в клинических исследованиях не отмечено изменения гипогликемического эффекта метформина у мужчин и женщин с СД 2 типа.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (оцениваемой по КК) $T_{1/2}$ метформина из плазмы и цельной крови увеличивается, а его почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени изучение фармакокинетических особенностей метформина не проводилось.

Лица пожилого возраста

По ограниченным данным фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев в возрасте ≥ 65 лет отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение $T_{1/2}$ и C_{max} по сравнению с более молодыми добровольцами. Эти особенности фармакокинетики метформина у лиц старше 65 лет, вероятно, прежде всего, связаны с изменением функции почек, в связи с чем у пациентов старше 80 лет применение препарата Агарта Мет возможно только при нормальном КК.

Дети

Фармакокинетика метформина у детей в возрасте не менее 10 лет не изучалась. Фармакокинетические особенности метформина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Этническая принадлежность

Нет доказательств влияния этнической принадлежности пациентов на фармакокинетические особенности метформина.

В контролируемых клинических исследованиях метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа различной этнической принадлежности гипогликемическое действие препарата проявлялось в одинаковой степени.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования на животных длительностью до 13 недель проводились с применением комбинации компонентов, входящих в состав препарата Агарта Мет. При применении комбинированного препарата не выявлено новых данных в отношении токсичности.

Ниже приведены результаты исследований, проведенных отдельно для вилдаглиптина и метформина.

Вилдаглиптин

Задержка проведения сердечного импульса у собак наблюдалась на фоне применения вилдаглиптина в дозе 15 мг/кг, 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 2-х летнее 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.

Метформин

В рамках доклинических исследований метформина, которые включают общепринятые исследования безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности, вреда для здоровья человека не выявлено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Препарат Агарта Мет таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг содержит

Гидроксипропилцеллюлоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка (Опадрай 03F240060 розовый) содержит:

Гипромеллоза 2910 (E464)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000 (E1521)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Препарат Агарта Мет таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 850 мг содержит

Гидроксипропилцеллюлоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка (Опадрай 03F220075 желтый) содержит:

Гипромеллоза 2910 (E464)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000 (E1521)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Препарат Агарта Мет таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 1000 мг содержит

Гидроксипропилцеллюлоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка (Опадрай 03F265012 коричневый) содержит:

Гипромеллоза 2910 (E464)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000 (E1521)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг производства АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

2 года

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 850 мг, 50 мг + 1000 мг производства АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС» и Гедеон Рихтер Румыния А.О.

1,5 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке картонной) для того, чтобы защитить от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров 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. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

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)

Электронный адрес: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002219)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

20 апреля 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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