МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

для медицинского применения

Галвус

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-008119/08-141016
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛСР-008119/08

Торговое наименование: Галвус

Международное непатентованное наименование (МНН): вилдаглиптин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит: действующее вещество: вилдаглиптин 50,0 мг; вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 95,68 мг, лактоза – 47,82 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 4,0 мг, магния стеарат – 2,5 мг.

Описание:

От белого до светло-желтого цвета, круглые, гладкие таблетки со скошенными краями, с гравировкой “NVR” на одной стороне и “FB” на другой стороне.

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

Код АТХ: A10BH02

Фармакологические свойства

Механизм действия

Вилдаглиптин – представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4). Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 (>90%) вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) из кишечника в системный кровоток в течение всего дня.

Повышая концентрацию ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает повышение чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина.

Фармакодинамика

При применении вилдаглиптина в дозе 50-100 мг в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) отмечается улучшение функции β-клеток поджелудочной железы. Степень улучшения функции β-клеток зависит от степени их исходного повреждения; так у лиц 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 во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентрации ГПП-1и ГИП, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как во время, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечается снижение концентрации липидов в плазме крови после приема пищи, однако этот эффект не связан с его действием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы.

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

При применении вилдаглиптина у 5795 пациентов с СД 2 типа в течение 52 недель в монотерапии или в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, или инсулином отмечалось достоверное длительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы крови натощак.

При применении комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 24 недель отмечалось дозозависимое снижение концентрации HbA1c в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев у пациентов с СД 2 типа с нарушением функции почек средней (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥30, <50 мл/мин/1,73 м^2) или тяжелой (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) степени отмечалось клинически значимое снижение концентрации HbA1c по сравнению с плацебо.

При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с/без

метформина и инсулином (средняя доза 41 ЕД/сут) было продемонстрировано снижение показателя HbA1c на 0,77% от исходного среднего значения 8,8% со статистически достоверной разницей с плацебо 0,72%. Частота гипогликемии в группе вилдаглиптина сравнима с таковой в группе плацебо. При применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с метформином (≥1500 мг/сут) и глимепиридом (≥4 мг/сут) было показано статистически значимое снижение уровня HbA1c на 0,76% от исходного среднего значения 8,8%.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, а его максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,75 часа после приема. При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции вилдаглиптина снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19% и увеличение времени ее достижения до 2,5 часов. Однако прием пищи не оказывает влияния на степень абсорбции и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC).

Вилдаглиптин быстро всасывается, а его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85%. C_{max} и AUC в терапевтическом диапазоне доз увеличиваются примерно пропорционально дозе.

Распределение

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

Метаболизм

Основным путем выведения вилдаглиптина является биотрансформация. В организме человека 69% дозы препарата подвергается биотрансформации. Основной метаболит - LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза циано-компонента. Около 4% дозы препарата подвергаются амидному гидролизу.

В доклинических исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз вилдаглиптина. Вилдаглиптин метаболизируется без участия изоферментов цитохрома Р450. Вилдаглиптин не является субстратом изоферментов Р450 (CYP), не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома Р450.

Выведение

После приема препарата внутрь около 85% дозы выводится почками и 15% – через кишечник. Почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При

внутривенном введении средний период полувыведения достигает 2 часов, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. Период полувыведения ($T_{½}$) после приема внутрь составляет около 3 часов, независимо от дозы.

Фармакокинетика в особых случаях

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

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести (6-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 20% и 8% соответственно. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (10-12 баллов по шкале Чайлд-Пью) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22%. Увеличение или уменьшение максимальной биодоступности вилдаглиптина, не превышающее 30%, не является клинически значимым. Корреляции между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлено.

Пациенты с нарушением функции почек

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

При применении препарата у пациентов с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы.

Выведение вилдаглиптина при гемодиализе ограничено (через 4 часа после однократного приема составляет 3% при длительности процедуры более 3-4 часов).

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

Максимальное увеличение биодоступности препарата на 32% (увеличение C_{max} на 18%) у пациентов старше 70 лет не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Применение у пациентов в возрасте ≤18 лет

Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- в качестве монотерапии в случае неэффективности диетотерапии и физических упражнений у пациентов с противопоказанием к применению метформина или в случае неэффективности метформина;
- в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений;
- в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производным сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
- в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином, у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии;
- в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с инсулином и метформином, у пациентов, ранее получавших инсулин и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата.
- Наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность, грудное вскармливание (в связи с недостатком соответствующих данных).
- Сахарный диабет 1 типа.
- Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе).
- Нарушения функции печени, включая пациентов с повышенной активностью

«печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 и более раз выше верхней границы нормы, (3×ВГН).

- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у этой группы пациентов).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Рекомендуется с осторожностью применять препарат Галвус у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

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

Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с ХСН III ФК по классификации NYHA ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять препарат Галвус у пациентов данной категории.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Достаточных данных по применению препарата Галвус у беременных нет, в связи с чем препарат противопоказан во время беременности. В доклинических исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность при применении в высоких дозах, потенциальный риск для человека неизвестен.

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Рекомендуемая доза препарата Галвус 50 мг 1 или 2 раза в день. Максимальная суточная доза препарата составляет 100 мг.

Дозу 50 мг/сут следует принимать 1 раз в день утром, дозу 100 мг/сут следует делить на 2

приема – по 50 мг утром и вечером. В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее. При этом следует избегать принятия удвоенной дозы в один день.

Препарат Галвус принимают внутрь независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза препарата в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом или инсулином (в комбинации с метформином или без метформина), составляет 50 мг или 100 мг в сутки.

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

Рекомендованная доза препарата Галвус в составе тройной комбинированной терапии (вилдаглиптин + производные сульфонилмочевины + метформин) составляет 100 мг в сутки.

Если цели гликемического контроля не достигнуты на фоне применения максимальной суточной дозы 100 мг, следует рассмотреть возможность добавления к терапии препаратом Галвус других гипогликемических препаратов, таких, как метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндион или инсулин.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м^2) и средней степени с СКФ 50-60 мл/мин/1,73 м^2 не требуется коррекции режима дозирования препарата. У пациентов с нарушением функции почек средней степени с СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м^2 и тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), включая терминальную стадию ХБП у пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа, препарат следует применять в дозе 50 мг 1 раз в сутки.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

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

Пациенты в возрасте ≤ 18 лет

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

Побочное действие

При применении препарата Галвус в монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели

временный характер и не требовали отмены терапии. Корреляции между частотой нежелательных явлений (НЯ) и возрастом, полом, этнической принадлежностью, продолжительностью применения или режимом дозирования не выявлено.

Частота развития ангионевротического отека на фоне терапии препаратом Галвус составляла ≥1/10000, <1/1000 (градация «редко») и была сходной с таковой в контрольной группе. Наиболее часто случаи ангионевротического отека отмечались при применении препарата в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. В большинстве случаев ангионевротический отек был средней степени тяжести и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии препаратом Галвус редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклонения показателей функции печени от нормы разрешились самостоятельно без осложнений после прекращения терапии препаратом. При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота увеличения активности «печеночных» ферментов (АЛТ или АСТ ≥3× ВГН) составляла 0,2% или 0,3% соответственно (по сравнению с 0,2% в контрольной группе). Увеличение активности «печеночных» ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждой группы органов и систем органов НЯ перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. В пределах каждой группы частоты встречаемости НЯ указаны в порядке уменьшения тяжести.

Для оценки частоты встречаемости нежелательных явлений использовались следующие критерии: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1 000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1 000), очень редко (≤1/10 000), отдельные сообщения (частота неизвестна).

<u>При применении препарата Галвус в монотерапии</u>

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций (0,2% или 0,1% соответственно) была не выше таковой в группе плацебо (0,6%) или препарата сравнения (0,5%).

На фоне монотерапии препаратом Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки частота развития гипогликемии без увеличения степени тяжести состояния составляла 0,5% (2 пациента из 409) и 0,3% (4 из 1082) соответственно, что сопоставимо с препаратом сравнения и плацебо (0,2%).

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень редко – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – периферические отеки.

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

<u>При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с метформином</u>

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с метформином частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0,4% (в группах вилдаглиптин (50 мг 2 раза в сутки) + метформин и плацебо + метформин случаев отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций не отмечалось).

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с метформином гипогликемия отмечалась в 0,9% и 0,5% случаев соответственно (в группе плацебо + метформин – 0,4%). В группе применения препарата Галвус не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени.

Комбинированная терапия вилдаглиптин + метформин не влияла на массу тела пациентов.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота.

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

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

<u>При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с производными сульфонилмочевины</u>

При применении препарата Галвус 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 препарат Галвус в дозе 50 мг/сут вместе с глимепиридом, составила 1,2% (по сравнению с 0,6% в группе плацебо + глимепирид). В группе применения препарата Галвус не наблюдалось развития

гипогликемии тяжелой степени.

При применении препарата Галвус в рекомендованной дозе (50 мг/сут) в комбинации с глимепиридом не отмечалось увеличения массы тела.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень редко – назофарингит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор.

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

<u>При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки в комбинации с производными тиазолидиндиона</u>

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с пиоглитазоном частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0,7% (в группах вилдаглиптин 100 мг/сут + пиоглитазон и плацебо + пиоглитазон случаев отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций не отмечалось).

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с пиоглитазоном в дозе 45 мг развития гипогликемии не отмечалось; в группе вилдаглиптин (в дозе 50 мг 2 раза в сутки) + пиоглитазон (в дозе 45 мг) отмечалось развитие гипогликемии в 0,6% случаев, а у пациентов, получавших плацебо + пиоглитазон в дозе 45 мг, – в 1,9% случаев. В группе применения препарата Галвус не наблюдалось развития гипогликемии тяжелой степени. Среднее увеличение массы тела по сравнению с плацебо у пациентов, получавших препарат Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки вместе с пиоглитазоном, составляло +0,1 кг или +1,3 кг соответственно.

При добавлении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки к пиоглитазону в дозе 45 мг/сут частота развития периферических отеков составляла 8,2% и 7% соответственно (по сравнению с 2,5% на фоне монотерапии пиоглитазоном). Однако при начальной комбинированной терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг 1 или 2 раза в сутки вместе с пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут развитие периферических отеков наблюдалось у 3,5 % или 6,1% пациентов соответственно (по сравнению с 9,3% на фоне монотерапии пиоглитазоном в дозе 30 мг/сут).

Нарушения со стороны сосудов: часто – периферические отеки.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела.

<u>При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином (с метформином или без него)</u>

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

не было.

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, неизвестно – астения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – диарея, метеоризм.

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипогликемия.

<u>При применении препарата Галвус в дозе 50 мг два раза в день в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином</u>

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

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гипогликемия.

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

<u>Пострегистрационные исследования</u>

Во время проведения пострегистрационных исследований были выявлены следующие побочные реакции (поскольку сообщения получены в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НЯ не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна): гепатит (обратим при прекращении терапии), крапивница, панкреатит,

буллезное и эксфолиативное поражение кожи, артралгия, в редких случаях выраженная, миалгия, повышение активности «печеночных» ферментов.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов цитохрома Р450 (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие вилдаглиптина с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами Р450 (CYP), маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин также не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

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

Тиазиды, глюкокортикостероиды, препараты гормонов щитовидной железы, симпатомиметики могут снижать гипогликемическое действие вилдаглиптина, как и других пероральных противодиабетических препаратов.

Частота развития ангионевротического отека была выше при одновременном применении

вилдаглиптина с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, при этом была сходной с таковой в контрольной группе. В большинстве случаев ангионевротический отек был средней степени тяжести и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

Особые указания

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

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

Сердечная недостаточность

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

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

Таблица 1. Нью-Йоркская классификация функционального состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью (в модификации), NYHA, 1964.

Функциональный класс (ФК)	**Ограничение физической активности и клинические проявления**
I ФК	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения.
II ФК	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку и др. симптомы.
III ФК	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки и т.п.
IV ФК	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке

Нарушения функции печени

Поскольку в редких случаях при применении вилдаглиптина отмечалось повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений), перед применением препарата Галвус, а так же и регулярно в ходе первого года применения препарата (1 раз в 3 месяца), рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При выявлении повышения активности аминотрансфераз следует провести повторное исследование с целью подтверждения результата, а затем регулярно

проводить определение биохимических показателей функции печени до их нормализации. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить.

При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения препарата Галвус терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

Гипогликемия

Известно, что препараты сульфонилмочевины могут провоцировать развитие гипогликемии. Существует риск развития гипогликемии при одновременном применении вилдаглиптина с препаратами сульфонилмочевины. При необходимости следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины с целью минимизировать риск развития гипогликемии.

Острый панкреатит

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере. По 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы

Новартис Фарма Штейн АГ; Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария/ Novartis Pharma Stein AG; Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

Новартис Фармасьютика С.А.; Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона, Испания/ Novartis Farmaceutica S.A.; Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain

Фасовщик, упаковщик

Новартис Фарма Штейн АГ; Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария/ Novartis Pharma Stein AG; Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

Новартис Фармасьютика С.А.; Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона, Испания/ Novartis Farmaceutica S.A.; Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain

Оллпэк Груп АГ; Пфеффингерштрассе 45, 4153 Рейнах, Швейцария/ Allpack Group AG; Pfeffingerstrasse 45, 4153 Reinach, Switzerland

Конафарма АГ; Им Ванненбоден 16, 4133 Праттельн, Швейцария/ Konapharma AG; Im Wannenboden 16, 4133 Pratteln, Switzerland

Иверс-Ли АГ; Кирхбергштрассе, 160, 3400 Бургдорф, Швейцария/ Ivers-Lee AG; Kirchbergstrasse 160, 3400 Burgdorf, Switzerland

АО «ОРТАТ»; 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, Россия

Выпускающий контроль качества

Новартис Фарма Штейн АГ; Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария/ Novartis Pharma Stein AG; Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

Новартис Фармасьютика С.А.; Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона, Испания/ Novartis Farmaceutica S.A.; Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain

АО «ОРТАТ»; 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново, Россия

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Новартис Фарма АГ; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария /

Novartis Pharma AG; Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.



Иванов В.А.
Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма»