МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001749/09- 200315
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата

для медицинского применения

ГАЛВУС МЕТ

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер: ЛСР-001749/09

Торговое название: Галвус Мет

Международное непатентованное или группировочное название (МНН): вилдаглиптин + метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активные вещества: вилдаглиптин 50,0 мг и метформина гидрохлорид 500,0 мг, 850,0 мг или 1000,0 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза 49,5 мг, 84,15 мг, 99,0 мг; магния стеарат 6,5 мг, 9,85 мг, 11,0 мг; гипромеллоза 12,858 мг, 18,58 мг, 20,0 мг; титана диоксид (Е 171) 2,36 мг, 2,90 мг, 2,2 мг; макрогол 4000 1,283 мг, 1,86 мг, 2,0 мг; тальк 1,283 мг, 1,86 мг, 2,0 мг; железа оксид желтый (Е 172) 0,21 мг, 0,82 мг, 1,8 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, дополнительно содержат железа оксид красный (Е 172) 0,006 мг.

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг: овальные таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого со слабым розоватым оттенком цвета. На одной стороне таблетки маркировка «NVR», на другой стороне – «LLO».

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+850 мг: овальные таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой желтого со слабым сероватым оттенком цвета. На

одной стороне таблетки маркировка «NVR», на другой стороне – «SEH».

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+1000 мг: овальные таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого с сероватым оттенком цвета. На одной стороне таблетки маркировка «NVR», на другой стороне – «FLO».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (дипептидилпептидазы-4-ингибитор+бигуанид)

Код АТХ: A10BD08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

В состав препарата Галвус 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 в течение 24 часов.

Вилдаглиптин, представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент ДПП-4, разрушающий глюкагоноподобный пептид 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (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 гликогенсинтетазу, и усиливает транспорт глюкозы некоторыми мембранными белками-переносчиками глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

Вилдаглиптин

Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 после приема вилдаглиптина вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции ГПП-1и ГИП из кишечника в системный кровоток на протяжении всего дня.

Повышая концентрацию ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает увеличение чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. Степень улучшения функции β-клеток зависит от степени их исходного повреждения, так у лиц без сахарного диабета (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 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 отмечалось 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 5759 пациентов с сахарным диабетом 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 (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак.

Метформин

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

В отличие от производных сульфонилмочевины, метформин не вызывает гипогликемии ни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ни у здоровых лиц (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 могут снижаться.

При применении метформина отмечается благоприятное влияние на метаболизм липопротеидов: снижение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, не связанное с влиянием препарата на концентрацию глюкозы в плазме крови.

Вилдаглиптин+Метформин

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином в суточных дозах 1500–3000 мг метформина и 50 мг вилдаглиптина 2 раза в сутки в течение 1 года наблюдалось статистически значимое стойкое снижение концентрации глюкозы крови (определяемое по уменьшению показателя HbA_{1c}) и увеличение доли пациентов, у которых снижение концентрации HbA_{1c} составило не менее 0,6-0,7% (по сравнению с группой

пациентов, продолжавших получать только метформин).

У пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина, статистически значимого изменения массы тела по сравнению с исходным состоянием не отмечалось. Через 24 недели после начала лечения в группах пациентов, получавших вилдаглиптин в комбинации с метформином, отмечалось снижение систолического и диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией.

При применении комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве начальной терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 24 недель отмечалось дозозависимое снижение показателей HbA_{1c} в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии.

При применении вилдаглиптина (50 мг 2 раза в сутки) одновременно с/без метформина в комбинации с инсулином (средняя доза 41 ЕД) у пациентов в клиническом исследовании показатель HbA_{1c} статистически значимо снижался на 0,72 % (начальный показатель, в среднем 8,8%). Частота гипогликемии у пациентов, получавших лечение, была сравнима с частотой гипогликемии в группе плацебо.

При применении вилдаглиптина (50 мг 2 раза в сутки) одновременно с метформином (≥ 1500 мг) в комбинации с глимепиридом (≥4 мг в день) у пациентов в клиническом исследовании показатель HbA_{1c} статистически значимо снизился на 0,76% (со среднего уровня 8,8%).

Фармакокинетика

Вилдаглиптин

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%). Препарат распределяется равномерно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит предположительно экстраваскулярно, объем распределения в равновесном

состоянии после внутривенного введения (Vss) составляет 71 л.

Метаболизм

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

В экспериментальных исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз препарата. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов системы цитохрома P_{450}. По данным исследований *in vitro*, вилдаглиптин не является субстратом изоферментов Р $(CYP)_{450,}$ не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома $CYP_{450.}$

Выведение

После приема внутрь препарата 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 степени тяжести (6-10 баллов по классификации Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 8% и 20%, соответственно. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (12 баллов по классификации 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.

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 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 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 видаглиптина при гемодиализе ограничено (3% при проведении процедуры длительностью более чем 3-4 часов через 4 часа после однократного приема препарата).

Применение у пациентов в возрасте ≥65лет

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 младше 18 лет

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

Метформин

Всасывание

Абсолютная биодоступность метформина при приеме внутрь в дозе 500 мг натощак составляла 50-60%. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 1,81-2,69 часа после приема. При увеличении дозы препарата от 500 мг до 1500 мг, либо в дозах от 850 мг до 2250 мг внутрь, отмечалось более медленное увеличение фармакокинетических параметров (чем следовало бы ожидать для линейной зависимости). 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} и AUC примерно на 40% и 25% и увеличение времени достижения максимальной концентрации (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. Препарат практически не связывается с белками плазмы, 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 препарата 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 высоких дозах).

Метаболизм

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

Выведение

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 $T_{½}$ из плазмы крови составляет около 6,2 часов. $T_{½}$ метформина из цельной крови составляет около 17,6 часов, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Фармакокинетика в особых случаях

Пол пациентов не оказывает влияния на фармакокинетику метформина.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью изучение фармакокинетических особенностей метформина не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (оцениваемой по КК) $T_{½}$ метформина из плазмы и цельной крови увеличивается, а его почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК.

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

По ограниченным данным фармакокинетических исследований у здоровых людей в возрасте ≥65 лет отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение $T_{½}$ и C_{max} по сравнению с молодыми лицами. 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 Галвус Мет возможно только при нормальном КК.

Применение у пациентов в возрасте младше 18 лет

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

Применение у пациентов различной этнической принадлежности

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.

Вилдаглиптин+Метформин

В исследованиях показана биоэквивалентность по показателям AUC и C_{max} препарата Галвус 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 Галвус Мет. Значения C_{max} и AUC метформина в составе препарата Галвус 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 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 Галвус Мет не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

Показания к применению

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

- при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
- у пациентов, ранее получающих комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов;
- в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производными 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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата.
- Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при концентрации

креатинина в сыворотке крови ≥1,5 мг% (>135 мкмол/л) для мужчин и ≥1,4 мг% (>110 мкмол/л) для женщин).

- Острые состояния, с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания).
- Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность.
- Нарушения функции печени.
- 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).
- Препарат не следует применять за 48 часов перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 48 часов после их проведения.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем.
- Соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одним из побочных эффектов метформина, препарат Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет при выполнении тяжелой физической работы, в связи с повышенным риском развития у них лактоацидоза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

В экспериментальных исследованиях у животных при применении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия. При применении вилдаглиптина в

комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия.

Поскольку достаточных данных по применению препарата Галвус Мет при беременности нет, применение препарата при беременности противопоказано.

Грудное вскармливание

Метформин проникает в грудное молоко. Неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин с грудным молоком. Применение препарата Галвус Мет в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

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

Рекомендуемую начальную дозу препарата Галвус Мет следует подбирать, учитывая длительность течения сахарного диабета и уровень гликемии, состояние пациента и уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны органов желудочно-кишечного тракта, характерных для метформина, препарат Галвус Мет принимают во время еды.

Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптином

Лечение препаратом Галвус 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 Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформином

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Галвус 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 Галвус Мет у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток

В зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Галвус 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 Галвус Мет в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений

В качестве стартовой терапии препарат Галвус 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 дважды в сутки.

Комбинированная терапия препаратом Галвус Мет и производными сульфонилмочевины или инсулином

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы препарата при клиренсе креатинина (КК, рассчитанном по формуле Кокрофта-Голта) в диапазоне от 60 до 90 мл/мин. Применение препарата Галвус Мет у пациентов с КК <60 мл/мин противопоказано.

Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

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

Применение у пациентов в возрасте младше 18 лет

Поскольку безопасность и эффективность препарата Галвус Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучена, применение препарата противопоказано у данной категории пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

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.

Для оценки частоты развития нежелательных явлений (НЯ) использовались следующие

критерии: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10,000, <1/1,000), очень редко (<1/10,000), включая отдельные случаи.

Нежелательные реакции, возможно связанные с применением комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином (частота развития которых в группе вилдаглиптина и метформина отличалась от таковой на фоне применения плацебо и метформина более чем на 2%) представлены ниже.

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

При применении вилдаглиптина в комбинации с метформином в различных дозах гипогликемия отмечалась в 0,9% случаев (для сравнения в группе плацебо в комбинации с метформином - в 0,4%).

Частота НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином составляла 12,9%. При применении метформина подобные НЯ отмечались у 18,1% пациентов.

В группах пациентов, получавших метформин в комбинации с вилдаглиптином, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались с частотой 10-15%, а в группе пациентов, получавших метформин в комбинации с плацебо, — с частотой 18%.

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

Изучение применения комбинации видаглиптина и метформина в качестве стартовой терапии при сахарном диабете 2 типа не выявило рисков и дополнительных данных по безопасности применения.

При применении вилдаглиптина одновременно 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 побочных 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 препарат 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). Нежелательные явления 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.

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

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

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

При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины

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

Нежелательные явления у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином и препаратами сульфанилмочевины, представлены ниже.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость

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

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

При применении вилдаглиптина в монотерапии

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто - периферические отеки.

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

На фоне монотерапии вилдаглиптином или метформином частота развития гипогликемии составляла 0,4% (нечасто).

Монотерапия вилдаглиптином и комбинированное лечение вилдаглиптин+метформин не оказывали влияния на массу тела пациентов.

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

Постмаркетинговые исследования

В постмаркетинговом периоде выявлены следующие побочные реакции (поскольку данные сообщаются 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 поражения кожи.

При применении метформина в монотерапии

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита; очень редко – лактоацидоз.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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 B_{12}, изменение показателей функции печени.

Уменьшение всасывания витамина B_{12} 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 B_{12} у пациентов с мегалобластной анемией.

Отдельные случаи гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после его отмены.

Передозировка

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин хорошо переносится в дозе до 200 мг/сут.

При применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах, редко - легкие 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 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

Отмечено несколько случаев передозировки метформином, в том числе, в результате приема внутрь препарата в количестве более 50 г. При передозировке метформином примерно в 10% случаев наблюдалась гипогликемия (однако ее связь с приемом препарата не установлена); в 32% случаев отмечался лактоацидоз. Ранними симптомами лактоацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боль в животе, боль в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы. Метформин выводится из крови с помощью гемодиализа (с клиренсом до 170 мл/мин) без развития гемодинамических нарушений. Таким образом, гемодиализ может применяться для выведения метформина из крови при передозировке препаратом.

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения препарата Галвус Мет у пациентов, одновременно получавших другие препараты и вещества, непредвиденных взаимодействий выявлено не было.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов системы цитохрома Р450 (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами Р450 (CYP), маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не

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

Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто применяемыми при лечении сахарного диабета 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.

Органические катионы, например, амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм, ванкомицин и др., выводящиеся почками путем канальцевой секреции, теоретически могут взаимодействовать с метформином, за счет конкуренции за общие системы транспорта почечных канальцев. Так, циметидин увеличивает как концентрацию метформина в плазме крови, так и его AUC на 60% и 40%, соответственно. Метформин не влияет на фармакокинетические параметры циметидина. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Галвус Мет вместе с препаратами, влияющими на функцию почек или распределение метформина в организме.

Другие препараты – некоторые препараты могут вызывать гипергликемию и способствуют снижению эффективности гипогликемических средств. К подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, глюкокортикостероиды, фенотиазины, препараты гормонов щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция и изониазид. При одновременном применении подобных препаратов или, напротив, в случае их отмены рекомендуется тщательно контролировать эффективность метформина (его гипогликемическое действие) и, в случае необходимости, корректировать дозу препарата. 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 препарата Галвус Мет под контролем концентрации глюкозы крови.

Йодосодержащие рентгеноконтрастные средства: радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза у пациентов с сахарным диабетом на фоне функциональной почечной недостаточности.

Применяемые в виде инъекций 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 печеночной недостаточности), при лечении препаратом Галвус Мет следует воздерживаться от употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих этиловый спирт.

Особые указания

У пациентов, получающих лечение инсулином, препарат Галвус Мет не может заменить инсулинотерапию.

Вилдаглиптин

Нарушение функции печени

Поскольку при применении вилдаглиптина повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений) отмечалось несколько чаще, чем в контрольной группе, перед применением препарата Галвус Мет, а также регулярно в ходе лечения препаратом 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.

Метформин

Лактоацидоз

Лактоацидоз представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, возникающее при накоплении метформина в организме. Лактоацидоз на фоне применения метформина отмечался, в основном, у пациентов с сахарным диабетом с нарушением функции почек тяжелой степени. Риск развития лактоацидоза возрастает у пациентов с сахарным диабетом, плохо поддающимся лечению, при кетоацидозе, длительном голодании, длительном злоупотреблении алкоголем, нарушении функции печени и заболеваниях, вызывающих гипоксию.

При развитии лактоацидоза отмечается одышка, боль в животе и гипотермия, с последующей комой. Диагностическую ценность имеют следующие лабораторные показатели: снижение pH крови, концентрация лактата в сыворотке крови выше 5 нмоль/л, а также увеличенный анионный интервал и увеличение соотношения лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз препарат следует отменить, а пациента немедленно госпитализировать.

Контроль функции почек

Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления с развитием лактоацидоза возрастает пропорционально степени тяжести нарушения функции почек. При применении препарата Галвус Мет следует регулярно проводить оценку функции почек, особенно при состояниях, способствующих её нарушению, таких как начальная фаза лечения гипотензивными препаратами, гипогликемическими средствами или НПВП. Функцию почек следует оценивать перед началом лечения препаратом Галвус Мет, а затем не менее 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и не менее 2-4 раз в год у пациентов с КК на уровне нижней границы нормы, а также у пожилых пациентов. У пациентов с высоким риском развития нарушения функции почек контроль следует проводить чаще 2-4 раз в год. При появлении признаков ухудшения функции почек препарат Галвус Мет следует отменить.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств для внутрисосудистого введения

При проведении рентгенологических исследований, требующих внутрисосудистого введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, прием препарата Галвус Мет следует временно отменить (не позднее, чем за 48 часов до, а также в течение 48 часов после проведения исследования), поскольку внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может приводить к резкому ухудшению функции почек и увеличивать риск развития лактоацидоза. Возобновлять прием препарата Галвус Мет следует только после проведения повторной оценки функции почек.

Гипоксия

При острой сердечно-сосудистой недостаточности (шок), острой сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда и других состояниях, для которых характерна гипоксия, возможно развитие лактоацидоза и преренальной острой почечной недостаточности. При возникновении вышеуказанных состояний препарат следует немедленно отменить.

Хирургические вмешательства

На время хирургических вмешательств (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) препарат Галвус Мет следует отменить.

Возобновление приема препарата возможно после восстановления перорального приема пищи у пациентов с достоверно исключенным нарушением функции почек.

Употребление алкоголя

Установлено, что этанол усиливает влияние метформина на метаболизм лактата. Пациентов следует предупреждать о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения препарата Галвус Мет.

Содержание витамина B_{12}

Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. После отмены метформина и/или заместительной терапии витамином B_{12} сывороточная концентрация витамина B_{12} быстро нормализуется. У пациентов, получающих препарат Галвус Мет, 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 B_{12} или кальция) существует предрасположенность к снижению концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови. У таких пациентов определение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови не реже 1 раза в 2-3 года может иметь диагностическую ценность.

Ухудшение состояния пациентов с сахарным диабетом 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 препаратом Галвус Мет, 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 средства по стандартной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость временной отмены препарата Галвус Мет и терапии инсулином. Возобновление лечения препаратом Галвус Мет возможно после окончания острого периода.

Фертильность

В экспериментальных 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). Изучения влияния на фертильность у человека не проводилось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата Галвус Мет на способность управлять транспортными средствами и механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне применения препарата следует воздерживаться от управления транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. По 6 или 10 таблеток в блистере. По 1, 3, 5, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

В сухом месте при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

18 месяцев.

Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Новартис Фарма АГ, Швейцария/ Novartis Pharma AG, Switzerland

Произведено/manufactured by:

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария/ Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Германия/ Novartis Pharma Produktions GmbH, Germany

Адрес:

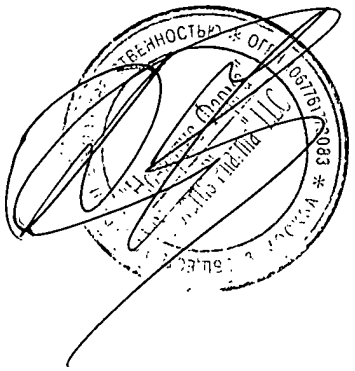
Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария/ Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

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

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68



Чудаков Д.В.

Руководитель юридического департамента

ООО «Новартис Фарма»