ЛП-№(001986)-(РГ-RU) от 17.03.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Галвус Мет, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: вилдаглиптин 50,00 мг и метформина гидрохлорид 500,00 мг.

Галвус Мет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: вилдаглиптин 50,00 мг и метформина гидрохлорид 850,00 мг.

Галвус Мет, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: вилдаглиптин 50,00 мг и метформина гидрохлорид 1000,00 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Галвус Мет, 50 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: 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».

Галвус Мет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой: овальные таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, желтого со слабым сероватым оттенком цвета. На одной стороне таблетки маркировка «NVR», на другой стороне – «SEH».

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в возрасте старше 18 лет (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 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 СД (сахарный диабет) и показатели гликемии, состояние пациента и уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином.

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 Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптином

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Терапию 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, терапию 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, терапию 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 СД 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 2 раза в сутки.

Комбинированная терапия препаратом Галвус Мет и производным сульфонилмочевины или инсулином

Доза препарата Галвус Мет рассчитывается исходя из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза в сутки (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 Галвус Мет) следует определить СКФ (скорость клубочковой фильтрации), 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (с СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м^2) препарат следует принимать по 1 таблетке в дозе 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки; с СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м^2 начальная доза препарата Галвус 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 Галвус Мет) следует оценить факторы, способствующие увеличению риска развития лактатацидоза. У пациентов с СКФ <30 мл/мин применение препарата Галвус 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 ухудшении функции почек на фоне применения следует рассмотреть возможность уменьшения дозы.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг.
45-59	Начальная доза не должна превышать 1000 мг, максимальная суточная доза составляет 2000 мг.	Максимальная суточная доза составляет 50 мг.
30-44	Начальная доза не должна превышать 500 мг, максимальная суточная доза составляет 1000 мг.	
<30	Применение противопоказано	

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

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Галвус Мет не рекомендовано пациентам с клиническими или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением АЛТ или АСТ >3 х ВГН до начала лечения.

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.

Дети

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

Способ применения

Применяют внутрь. Для уменьшения выраженности нежелательных реакций со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерных для метформина, препарат Галвус Мет принимают во время еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину или метформину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата перечисленных в подразделе 6.1.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2.
- Острые состояния с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные 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 аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 3 и более раз выше верхней границы нормы (3×ВГН).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

- Диабетический кетоацитоз; диабетическая прекома, кома. Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией.
- Лактатацидоз, 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.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
- Соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей и подростков до 18 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

Соблюдение мер предосторожности при применении препарата Галвус Мет 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 лактатацидоза;
- у пациентов с почечной недостаточностью с СКФ 30-59 мл /мин / 1,73 $м^2$.

У пациентов, получающих лечение инсулином, препарат Галвус Мет не может заменить инсулинотерапию. Препарат Галвус Мет не следует применять для лечения СД 1 типа или диабетического кетоацидоза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Вилдаглиптин

Нарушение функции печени

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

Лактатацидоз

Лактатацидоз 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 лактатацидоза.

В случае дегидратации (например, связанной с тяжелой диареей или рвотой, лихорадкой или при уменьшении потребления жидкости) пациенту, принимающему метформинсодержащие препараты (например, Галвус Мет), следует немедленно прекратить прием вышеуказанных препаратов и обратиться за медицинской помощью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У пациентов, принимающих препараты, содержащие метформин (например, Галвус Мет), следует с осторожностью начинать терапию препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (например, гипотензивные препараты, диуретики, НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты)). 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 лактатацидоз.

Диагностика лактатацидоза

Следует проинформировать пациента и/или лиц, осуществляющих уход за пациентом, о риске развития лактатацидоза. Лактатацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей комой. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие лактатацидоза, пациенту следует прекратить прием препарата Галвус Мет и немедленно обратиться за медицинской помощью. Данные лабораторного и инструментального обследования: снижение pH 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 препарат Галвус Мет) 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 лактатацидоза 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 препарат Галвус Мет) для подбора минимальной дозы, обеспечивающей адекватный гликемический эффект, с регулярным контролем функции почек.

Взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 лактатацидоза. Прием препарата Галвус Мет 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 препарат Галвус Мет).

Алкогольная интоксикация ассоциирована с увеличением риска лактатацидоза, в особенности при длительном голодании, недостаточном питании и нарушении функции печени.

Содержание витамина B_{12}

Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение концентрации витамина B_{12} в плазме 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 метформинсодержащие препараты (такие как 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

всасывания витамина B_{12} или кальция) существует предрасположенность к снижению концентрации витамина B_{12} в плазме крови. У таких пациентов определение концентрации витамина B_{12} 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 лактатацидозом, а также могут способствовать преренальной азотемии. При возникновении вышеуказанных состояний применение метформинсодержащих препаратов (таких как Галвус Мет) 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 препарат Галвус Мет) 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 лактатацидоз, 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 лактатацидоза. При выявлении ацидоза следует немедленно прекратить применение препарата и провести необходимые меры коррекции состояния пациента.

Гипогликемия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Как правило, гипогликемия не отмечается у пациентов, получающих терапию только 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 препаратом Галвус Мет 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 препарата Галвус Мет 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 препарата Галвус Мет 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)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Метформин является субстратом органических катионов ОСТ1 и ОСТ2. При совместном применении с метформином:

• ингибиторы ОСТ1 (такие как верапамил) могут снижать гипогликемическое действие метформина.

• индукторы ОСТ1 (такие как рифампицин) могут увеличивать всасывание метформина в ЖКТ и усиливать его гипогликемическое действие.

• ингибиторы ОСТ2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снижать выведение метформина почками и приводить к увеличению его концентрации в плазме крови.

• ингибиторы ОСТ1 и ОСТ2 (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 лактатацидоза, 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 Галвус 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 лактатацидоза (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

Достаточных данных по применению препарата Галвус Мет у беременных нет, в связи с чем препарат противопоказан во время беременности. В исследованиях вилдаглиптина на животных при введении высоких доз была выявлена репродуктивная токсичность. Исследования метформина на животных показали отсутствие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

~~Кормление грудью~~ Лактация

Доклинические исследования показали, что вилдаглиптин и метформин проникает в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

молоко лактирующих животных. Нет данных о проникновении вилдаглиптина в грудное молоко человека, метформин проникает в небольших количествах. В связи с невозможностью исключения риска возникновения НР у ребенка, применение препарата Галвус Мет в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Исследований влияния препарата 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

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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Вилдаглиптин+метформин

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 (иАПФ). 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Желудочно-кишечные нарушения 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%.

Резюме нежелательных реакций

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 (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000).

НР, возможные при применении комбинации вилдаглиптин + метформин.

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 вилдаглиптин + метформин в качестве стартовой терапии при сахарном диабете 2 типа не выявило отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, кожный васкулит.

Метформин в монотерапии

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

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

<u>Сообщение о нежелательных реакциях</u>

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: + 7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Адрес: 010000 г. Нур-Султан, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz, vigilance.ndda.kz

Республика Армения

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

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am.

4.9. Передозировка

Вилдаглиптин

Симптомы

В клинических исследования при приеме препарата в дозе 400 мг/сут наблюдались боли в мышцах, редко - легкие транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Лечение

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

Метформин

Лечение

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: A10BD08

Механизм действия

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 (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 гликогенсинтетазу, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

В исследованиях показана биоэквивалентность по показателям площади под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальной концентрации в плазме крови (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 Галвус Мет не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

Вилдаглиптин

Всасывание

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 (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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 P_{450}. По данным исследований *in vitro* вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома CYP450.

Выведение

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 ($T_{½}$) после приема внутрь составляет около 3 часов независимо от дозы.

Линейность

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.

Фармакокинетика в особых случаях

Пол

У пациентов женского и мужского 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.

Этническая принадлежность

Этническая принадлежность не влияет на фармакокинетику вилдаглиптина.

Пациенты с нарушением функции печени

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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 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).

У пациентов в возрасте ≥65 лет

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.

Фармакокинетика метформина у детей в возрасте не менее 10 лет не изучалась

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

<u>Метформин</u>

Всасывание

Абсолютная биодоступность метформина при приеме внутрь в дозе 500 мг натощак 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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).

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 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

У пациентов мужского и женского пола с СД 2 типа не отмечено значимых различий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

фармакокинетических параметров метформина. Аналогичным образом в клинических исследованиях не отмечено изменения гипогликемического эффекта метформина у мужчин и женщин с СД 2 типа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени 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.

У пациентов в возрасте ≥65 лет

По ограниченным данным фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев в возрасте ≥65 лет отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение $T_{½}$ 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 Галвус Мет возможно только при нормальном КК.

Фармакокинетика метформина у детей в возрасте не менее 10 лет не изучалась

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Ядро таблетки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Гипролоза

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 4000

Тальк

Железа оксид желтый (Е172)

Железа оксид красный (Е172)

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

Ядро таблетки

Гипролоза

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 4000

Тальк

Железа оксид желтый (Е172)

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

Ядро таблетки

Гипролоза

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 4000

Тальк

Железа оксид желтый (Е172)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6 или 10 таблеток в блистер ПА/АЛ/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 1, 3, 5, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению (листок-вкладыш) в пачку. Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел. +7 495 967 12 70

факс + 7 495 967 12 68

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.03.2023 № 4965
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

эл. почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ»

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: +7 727 258-24-47

факс: +7 727 244-26-51

эл. почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»,

0051 г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +37411519070

Электронная почта компании Новартис: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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