Галвус Мет



Код АТХ:

- A10BD08

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Вилдаглиптин
- Метформин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета со слабым розоватым оттенком, овальные, со скошенными краями; на одной стороне маркировка "NVR", на другой - "LLO".

	1 таб.
вилдаглиптин	50 мг
метформина гидрохлорид	500 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк, железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E172).

6 шт. - блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета со слабым сероватым оттенком, овальные, со скошенными краями; на одной стороне маркировка "NVR", на другой - "SEH".

	1 таб.
вилдаглиптин	50 мг
метформина гидрохлорид	850 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк, железа оксид желтый (E172).

6 шт. - блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) - пачки картонные.

10 шт. - блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета с сероватым оттенком, овальные со скошенными краями; на одной стороне маркировка "NVR", на другой - "FLO".

	1 таб.
вилдаглиптин	50 мг
метформина гидрохлорид	1000 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк, железа оксид желтый (E172).

6 шт. - блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Метаболики

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин - представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), разрушающую глюкагоноподобный пептид 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП).

Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции ГПП-1 и ГИП из кишечника в системный кровоток в течение 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 во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентрации ГПП-1 и 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 качестве 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. Метформин снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает инсулинорезистентность за счет усиления захвата и утилизации глюкозы периферическими тканями. 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 может снижаться.

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

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

Вилдаглиптин+ метформин

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином в суточных дозах 1500-3000 мг метформина и 50 мг вилдаглиптина 2 раза/сут 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 показателя 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 АД 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} и массы тела в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии.

При применении вилдаглиптина (50 мг 2 раза/сут) совместно/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 в группе, получавшей лечение, была сравнима с частотой гипогликемии в группе плацебо.

При применении вилдаглиптина (50 мг 2 раза/сут) совместно с метформином (≥1500 мг) в комбинации с глимепиридом (≥4 мг/сут) 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 C_{max} достигается через 1.75 ч 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 ч. Однако прием пищи не оказывает влияния на степень абсорбции 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

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы крови низкое (9.3%). Препарат распределяется равномерно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит предположительно экстраваскулярно, V_d в равновесном состоянии после в/в введения 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 цитохрома P450. По данным исследований in vitro, вилдаглиптин не является субстратом изоферментов CYP450, не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450.

Выведение

После приема внутрь препарата около 85% дозы выводится почками и 15% - через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При в/в введении средний $T_{1/2}$ достигает 2 ч, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет около 3 ч независимо от дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (6-10 баллов по классификации Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 8% и 20%, соответственно. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью (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.

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек и у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на гемодиализе отмечается увеличение C_{max} вилдаглиптина на 8-66% и AUC на 32-134%, не коррелирующее с тяжестью нарушения функции почек, а также увеличение AUC неактивного метаболита LAY151 в 1.6-6.7 раза зависящее от тяжести нарушения. $T_{1/2}$ вилдаглиптина не изменяется. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени не требуется коррекции дозы вилдаглиптина.

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

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%. C_{max} достигается через 1.81-2.69 ч после приема. При увеличении дозы препарата от 500 мг до 1500 мг, либо при приеме внутрь в дозах от 850 мг до 2250 мг 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 время достижения C_{max} на 35 мин. Клиническое значение данных фактов не установлено.

Распределение

При однократном приеме внутрь в дозе 850 мг - кажущийся V_d 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) C_{ss} препарата в плазме крови достигается в течение 24-48 ч 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).

Выведение

При однократном в/в введении здоровым добровольцам метформин выводится почками в неизмененном виде. При этом не метаболизируется в печени (у человека не выявлено никаких метаболитов) и не выводится с желчью. Поскольку почечный клиренс метформина примерно в 3.5 раза превышает КК, основным путем элиминации препарата является канальцевая секреция. При приеме внутрь примерно 90% всосавшейся дозы выводится через почки в течение первых 24 ч; при этом $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 6.2 ч. $T_{1/2}$ метформина из цельной крови составляет около 17.6 ч, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол пациентов не оказывает влияния на фармакокинетику метформина.

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

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

По ограниченным данным фармакокинетических исследований у здоровых людей в возрасте ≥ 65 лет отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение $T_{1/2}$ и C_{max} по сравнению с молодыми лицами. Эти особенности фармакокинетики метформина у лиц старше 65 лет, вероятно, прежде всего, связаны с изменениями функции почек. Поэтому у пациентов старше 80 лет назначение препарата Галвус Мет возможно только при нормальном КК.

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

Нет доказательств влияния этнической принадлежности пациентов на фармакокинетические особенности метформина. В контролируемых клинических исследованиях метформина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 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.

Пища 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 до 4 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 получавших 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 составе 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 необходимости улучшения контроля гликемии.

Относится к болезням:

- Инсулинома
- Инсульт
- Сахарный диабет

Противопоказания:

— почечная недостаточность или нарушения функции почек: при уровне креатинина сыворотки крови ≥1.5 мг% (>135 мкмоль/л) для мужчин и ≥1.4 мг% (>110 мкмоль/л) для женщин;

— острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные 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;

— лактацидоз (в т.ч. в анамнезе);

— препарат не назначается за 2 суток перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2 суток после их проведения;

— беременность;

— период лактации;

— сахарный диабет 1 типа;

— хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;

— соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);

— детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлена);

— повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата.

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

С *осторожностью* рекомендуется применять препараты, содержащие метформин, у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактацидоза.

Способ применения и дозы:

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

Рекомендуемую начальную дозу препарата Галвус Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, 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/сут, а 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/сут.

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 титровать по эффекту.

Начальная 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 Галвус Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг/500 мг 1 раз/сут и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать дозу до 50 мг/100 мг 2 раза/сут.

Комбинированная терапия препаратом Галвус Мет совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином: доза препарата Галвус Мет рассчитывается из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза/сут (100 мг/сут) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

Применение препарата Галвус Мет противопоказано у **пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек**, при концентрации креатинина сыворотки ≥1.5 мг% (>135 мкмол/л) для мужчин и ≥1.4 мг% (>110 мкмол/л) для женщин.

Метформин выводится почками. Поскольку у **пациентов старше 65 лет** часто отмечается снижение функции почек, данной категории пациентов Галвус Мет назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию концентрации глюкозы, только после определения КК для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у пациентов старше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек.

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 данные относятся к применению вилдаглиптина и метформина в качестве монотерапии и в комбинации.

Определение частоты развития нежелательных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); иногда (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные случаи.

Нежелательные реакции, возможно связанные с применением комбинированной терапии вилдаглиптином и

метформином (частота развития которых в группе вилдаглиптин+метформин отличалась от таковой на фоне применения плацебо и метформина более чем на 2%) представлены ниже.

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 нежелательных реакций *со стороны пищеварительной системы* на фоне комбинированной терапии вилдаглиптин/метформин составляла 12.9%. При применении метформина подобные нежелательные явления отмечались у 18.1% пациентов.

В группах пациентов, получавших метформин в комбинации с вилдаглиптином, нарушения со стороны ЖКТ 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 качестве монотерапии.

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

При применении вилдаглиптина совместно с инсулином

В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза/сут в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него, частота отмены терапии в связи с побочными реакциями составила 0.3% в группе вилдаглиптина, при этом в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

Частота гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (14% в группе вилдаглиптина и 16.4% в группе плацебо). В группе вилдаглиптина отмечены случаи тяжелой гипогликемии у 2 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, а в группе плацебо изменений не отмечено). Нежелательные явления у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза/сут в комбинации с инсулином (с метформином или без него), представлены ниже.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, озноб.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто - диарея, метеоризм.

Со стороны обмена веществ: часто - гипогликемия.

При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины

Случаев отмены препарата, связанных с нежелательными реакциями в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечено не было. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота нежелательных реакций составила 0.6%.

Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5.1% в группе комбинированной терапии комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1.9% в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен 1 эпизод тяжелой гипогликемии.

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 реакции у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, представлены ниже.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, тремор.

Со стороны обмена веществ: часто - гипогликемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - гипергидроз.

Общие реакции: часто - утомляемость.

При применении вилдаглиптина в качестве монотерапии

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто - запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: иногда - кожная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия.

Общие реакции: иногда - периферические отеки.

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

На фоне монотерапии вилдаглиптином или метформином частота развития гипогликемии составляла 0.4% (иногда).

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 качестве монотерапии.

Постмаркетинговые исследования: во время проведения постмаркетинговых исследований были выявлены следующие побочные реакции: редко - гепатит (обратим при прекращении терапии); частота неизвестна - крапивница, панкреатит, локализованное шелушение кожи, волдыри.

Изменения со стороны лабораторных показателей: при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз/сут или 100 мг/сут (в 1 или 2 приема) в течение 1 года частота повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН составила 0.3% и 0.9% соответственно (0.3% в группе плацебо). Повышение активности АЛТ и АСТ, как правило, протекало бессимптомно, не нарастало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

При применении метформина в качестве монотерапии

Со стороны обмена веществ: очень редко - снижение всасывания витамина B_{12}, лактацидоз. Поскольку уменьшение всасывания витамина B_{12} и снижение его сывороточной концентрации на фоне применения метформина отмечалось очень редко у пациентов, получавших препарат в течение длительного времени, данное нежелательное явление не имеет клинического значения. Учитывать возможность уменьшение всасывания витамина B_{12} следует только у пациентов с мегалобластной анемией.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита; часто - металлический привкус во рту.

Со стороны печени и желчных путей: очень редко - нарушения биохимических показателей функции печени. Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени или гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко - кожные реакции (в частности эритема, зуд, крапивница).

Передозировка:

Вилдаглиптин

Симптомы: вилдаглиптин хорошо переносится при назначении в дозе до 200 мг/сут. При применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах, редко - легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение концентрации липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезиями, и повышением концентрации КФК, АСТ, С-реактивного белка и миоглобина.

Лечение: 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 метформина, в т.ч. в результате приема внутрь препарата в количестве более 50 г.

Симптомы: при передозировке метформина примерно в 10% случаев наблюдалась гипогликемия (однако ее связь с приемом препарата не установлена); в 32% случаев - отмечался лактацидоз. Ранними симптомами лактацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боли в животе, боли в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Лечение: 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 препарата. В случае передозировки необходимо проводить соответствующее симптоматическое лечение, основываясь на состоянии больного и клинических проявлениях.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

При нарушениях обмена глюкозы у беременных отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации концентрации глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином.

В *экспериментальных исследованиях* при назначении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптина в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод.

Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, применение препарата Галвус Мет в период грудного вскармливания противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Вилдаглиптин + Метформин

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз/сут) и метформина (1000 мг 1 раз/сут) клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между ними отмечено не было. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения препарата Галвус Мет у пациентов, получавших другие сопутствующие препараты и вещества, непредвиденного взаимодействия выявлено не было.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом изоферментов цитохрома Р450, а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами Р450, 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 используемыми 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 не влияет на его почечный клиренс.

Нифедипии увеличивает всасывание, C_{max} и AUC метформина; кроме того, он увеличивает выведение его с мочой. 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 другие, выводящиеся почками путем канальцевой секреции, теоретически могут взаимодействовать с метформином, поскольку они конкурируют за общие системы транспорта почечных канальцев. 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.

Некоторые препараты могут вызывать гипергликемию и способствуют снижению эффективности гипогликемических средств, к подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, ГКС, фенотиазины, препараты гормонов щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция и изониазид. При назначении подобных сопутствующих 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 уровня содержания глюкозы.

Хлорпромазин при приеме в высоких дозах (100 мг/сут) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем уровня глюкозы.

Радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактацидоза у пациентов с сахарным диабетом на фоне функциональной почечной недостаточности.

Назначаемые в виде инъекций, бета$_2$-симпатомиметики повышают гликемию вследствие стимуляции β_2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение 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 лактацидоза (в особенности при голодании, истощении или печеночной недостаточности), при лечении препаратом Галвус Мет пациентам следует воздерживаться от употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Особые указания и меры предосторожности:

У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин.

Поскольку при применении вилдаглиптина повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений) отмечалось несколько чаще, чем в контрольной группе, перед назначением препарата Галвус Мет, а также регулярно в ходе лечения препаратом, рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. Если у пациента выявлена повышенная активность аминотрансфераз, этот результат следует подтвердить повторным исследованием, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до тех пор, пока они не нормализуются. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить.

Лактацидоз представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, возникающее при накоплении метформина в организме. Лактацидоз на фоне применения метформина отмечался, в основном, у больных сахарным диабетом с почечной недостаточностью высокой степени тяжести. Риск развития лактацидоза повышается у пациентов с сахарным диабетом, плохо поддающимся лечению, при кетоацидозе, длительном голодании, длительном злоупотреблением алкоголем, печеночной недостаточности и заболеваниях, вызывающих гипоксию.

При развитии лактацидоза отмечается одышка, боль в животе и гипотермия, за которой следует кома. Диагностическую ценность имеют следующие лабораторные показатели: снижение pH крови, сывороточная концентрация лактата выше 5 нмоль/л, а также увеличенный анионный интервал и повышенное соотношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз лекарственный препарат следует отменить, а пациента немедленно госпитализировать.

Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления и развития лактацидоза тем выше, чем в большей степени нарушена функция почек. При применении препарата Галвус Мет следует регулярно проводить оценку почечной функции, особенно при следующих состояниях, способствующих ее нарушению: начальная фаза лечения гипотензивными препаратами, гипогликемическими средствами или НПВП. Как правило, функцию почек следует оценивать перед началом лечения препаратом Галвус Мет, а затем - не менее 1 раза в год для пациентов с нормальной функцией почек и не менее 2-4 раз в год для пациентов с креатинином сыворотки выше ВГН. У пациентов с высоким риском нарушения почечной функции, ее следует контролировать более 2-4 раз в год. При появлении признаков ухудшения функции почек Галвус Мет следует отменить.

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

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

На время хирургических вмешательств (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) Галвус Мет следует отменить. Возобновить прием препарата можно после того, как пациент

начнет самостоятельно принимать пищу и будет показано, что функция почек у него не нарушена.

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

Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение сывороточной концентрации витамина B_{12}. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. По всей видимости, после отмены метформина и/или заместительной терапии витамином B_{12} сывороточная концентрация витамина B_{12} быстро нормализуется. Пациентам, получающим Галвус Мет, рекомендуется не реже 1 раза в год проводить общий анализ крови и в случае выявления каких-либо нарушений определять их причину и принимать соответствующие меры. По-видимому, у некоторых пациентов (например, у пациентов с недостаточным потреблением или нарушениями всасывания витамина B_{12} или кальция) имеется предрасположенность к снижению сывороточной концентрации витамина B_{12}. В подобных случаях можно рекомендовать определять сывороточную концентрацию витамина B_{12} не реже 1 раза в 2-3 года.

Если у пациента с сахарным диабетом 2 типа, ранее отвечавших на терапию, появились признаки ухудшения состояния (изменение лабораторных показателей или клинические проявления), причем симптоматика выражена нечетко, следует незамедлительно провести анализы для выявления кетоацидоза и/или лактацидоза. Если ацидоз в той или иной форме подтвержден, следует немедленно отменить Галвус Мет и принять надлежащие меры.

Обычно у пациентов, получающих только Галвус Мет, гипогликемия не отмечается, однако она может возникать на фоне низкокалорийной диеты (когда интенсивная физическая нагрузка не компенсируется калорийностью пищи), либо на фоне употребления алкоголя. Гипогликемия наиболее вероятна у пожилых, ослабленных или истощенных больных, а также на фоне гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности или алкогольной интоксикации. У пациентов пожилого возраста и у лиц, получающих бета-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

При стрессе (лихорадке, травме, инфекции, хирургическом вмешательстве), возникшем у пациента, получающего гипогликемические средства по стабильной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость отменить Галвус Мет и назначить инсулин. Возобновить лечение препаратом Галвус Мет можно после окончания острого периода.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Галвус Мет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне применения препарата следует воздерживаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

При нарушениях функции почек

Противопоказания: почечная недостаточность или нарушения функции почек: при уровне креатинина сыворотки крови >1.5 мг% (>135 мкмол/л) для мужчин и >1.4 мг% (>110 мкмол/л) для женщин; а также острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почеченые инфекции, бронхолегочные заболевания

При нарушениях функции печени

Противопоказания: нарушения функции печени.

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

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* рекомендуется применять препараты, содержащие метформин, у пациентов старше 60 лет.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлена).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности - 18 месяцев. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Galvus_Met