

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**Галвус Мет®**

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛСР-001749/09

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Галвус Мет®

**ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** вилдаглиптин + метформин

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**СОСТАВ**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*действующие вещества:* вилдаглиптин 50,00 мг и метформина гидрохлорид 500,00 мг, 850,00 мг или 1000,00 мг;

*вспомогательные вещества:* гипролоза, магния стеарат, гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк, железа оксид желтый (E172).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, дополнительно содержат железа оксид красный (E172).

**ОПИСАНИЕ**

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

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

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

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

**Код АТХ:** A10BD08

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

***Механизм действия***

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

Вилдаглиптин, представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент ДПП-4, улучшая гликемический контроль. Ингибирование активности ДПП-4 вызывает увеличение как базального, так и постпрандиального эндогенного уровня инкретиновых гормонов: глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного 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).

### ***Фармакодинамика***

#### **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  $\beta$ -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  $\beta$ -клеток.

Степень улучшения функции  $\beta$ -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  $\alpha$ -клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение повышенной концентрации глюкагона после еды, в свою очередь, вызывает снижение инсулинорезистентности.

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

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечалось снижение концентрации липидов в плазме крови после приема пищи, данный эффект не связан с улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы и опосредованным влиянием вилдаглиптина на активность инкретиновых гормонов.

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

### Метформин

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

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

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

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

### ***Фармакокинетика***

#### Вилдаглиптин+метформин

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

таблеток.

Прием пищи не влияет на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе препарата Галвус Мет<sup>®</sup>. Значения  $C_{max}$  и AUC метформина в составе препарата Галвус Мет<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 экстравазкулярно, объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения ( $V_{ss}$ ) 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 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<sub>450</sub>. 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 ( $T_{1/2}$ ) 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 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  $\geq 65$  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.

### Метформин

#### *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 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  $654 \pm 358$  л. Метформин практически не связывается с белками плазмы крови, в то время как производные сульфаниламидов 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 неизменном 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  $T_{1/2}$  из крови составляет около 6,2 часов.  $T_{1/2}$  метформина из цельной крови составляет около 17,6 часов, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

#### ***Фармакокинетика в особых случаях***

##### *Пол*

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

##### *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)  $T_{1/2}$  метформина из плазмы и цельной крови увеличивается, а его почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК.

##### *У пациентов в возрасте $\geq 65$ лет*

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

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.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов (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.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину или метформину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- 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 ( $3 \times \text{ВГН}$ ). Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно, являющийся одной из нежелательных реакций (НР) при применении метформина, препарат Галвус Мет<sup>®</sup> не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями биохимических показателей функции печени.
- Диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома. Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией.
- Лактоацидоз, в том числе, в анамнезе.
- Прием препарата в течение 48 часов до и не менее 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества.
- Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии.
- 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).

#### **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:**

Соблюдение мер предосторожности при применении препарата Галвус Мет<sup>®</sup> требуется:

- у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе;
- у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, в связи с повышенным риском развития у них лактоацидоза;
- у пациентов с почечной недостаточностью с СКФ 30-59 мл /мин / 1,73 м<sup>2</sup>.

## **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### *Беременность*

Достаточных данных по применению препарата Галвус Мет<sup>®</sup> 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.

### *Грудное вскармливание*

Доклинические заболевания показали, что вилдаглиптин и метформин проникает в 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<sup>®</sup> в период грудного вскармливания противопоказано.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Применяют внутрь. Режим дозирования препарата Галвус Мет<sup>®</sup> следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости терапии. При применении препарата Галвус Мет<sup>®</sup> не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

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

В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее.

Не рекомендуется прием двойной дозы препарата в течение 1 суток.

### *Начальная доза препарата Галвус Мет<sup>®</sup> при неэффективности монотерапии вилдаглиптином*

Терапию препаратом Галвус Мет<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> при неэффективности монотерапии метформинном*

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, терапию препаратом Галвус Мет<sup>®</sup> 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 день (100 мг в день) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

*Пациенты с нарушением функции почек*

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

У пациентов с почечной недостаточностью. средней степени тяжести (с СКФ 30 – 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup> 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 лактоацидоза. 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<sup>®</sup>, вместо комбинированного препарата следует использовать два отдельных монопрепарата вилдаглиптина и метформина.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Применение препарата Галвус Мет<sup>®</sup> не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышением АЛТ или АСТ >3 x ВГН до начала лечения.

#### *У пациентов в возрасте $\geq 65$ лет*

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

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

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

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

### ***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 (и-АПФ). В большинстве случаев ангионевротический отек был легкой степени и разрешался самостоятельно в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

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

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

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

Ниже приведены НР, возможные как при применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином, так и монопрепаратов вилдаглиптина и метформина. НР распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем для регуляторной деятельности MedDRA, с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), включая отдельные случаи.

***НР, возможные при применении комбинации вилдаглиптина и метформина.***

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

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

*Нарушения со стороны ЖКТ:* часто – тошнота.

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

Изучение применения комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве стартовой

терапии при сахарном диабете 2 типа не выявило отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков

### ***В комбинации с инсулином***

В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него, частота отмены терапии в связи с развитием 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.

*Нарушения со стороны ЖКТ:* часто – тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – диарея, метеоризм.

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

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

### ***В комбинации с препаратами сульфонилмочевины***

Случаев отмены препарата, связанных с развитием НР в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечено не было. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота НР составила 0,6%.

Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5,1% в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1,9% в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен один эпизод гипогликемии тяжелой степени.

На момент завершения исследования значимого влияния на массу тела выявлено не было (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и -0,1 кг в группе плацебо).

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

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

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

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

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто – астения.

### ***Вилдаглиптин в монотерапии***

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

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто – гипогликемия.

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

*Нарушения со стороны ЖКТ:* нечасто – запор.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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***

*Нарушения со стороны ЖКТ:* частота неизвестна – панкреатит.

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

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

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

### ***Метформин в монотерапии***

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

*Нарушения со стороны ЖКТ:* 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 В<sub>12</sub>, изменение показателей функции печени.

Уменьшение всасывания витамина В<sub>12</sub> 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 В<sub>12</sub> у пациентов с мегалобластной анемией.

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

*Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

## **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

### **Вилдаглиптин**

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

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



гемодиализа.

### Метформин

Наиболее эффективный метод удаления лактата и метформина – гемодиализ.

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

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### Вилдаглиптин и метформин

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) и метформина (1000 мг 1 раз в сутки) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между ними отмечено не было. 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 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 [ОСТ2]/белка экстрезии лекарственных препаратов и токсинов [МАТЕ], таких как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин) может приводить к повышению системной экспозиции метформина.

#### *Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (ОСТ1 и ОСТ2)*

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 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  $\beta$ -2-симпатомиметики: повышают гликемию вследствие стимуляции  $\beta$ -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.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

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

### Вилдаглиптин

#### *Нарушение функции печени*

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

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

### Метформин

#### *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<sup>®</sup>), следует немедленно прекратить прием вышеуказанных препаратов и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, принимающих препараты, содержащие метформин (например, Галвус Мет<sup>®</sup>), следует с осторожностью начинать терапию препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (например, гипотензивные препараты, диуретики, НПВП). К другим факторам риска относятся: злоупотребление алкоголем, нарушение функции печени, неадекватно контролируемый сахарный диабет, кетоацидоз, продолжительное голодание, состояния, ассоциированные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных средств, способных вызывать лактатацидоз.

#### *Диагностика лактатацидоза*

Следует проинформировать пациента и/или лиц, осуществляющих уход за пациентом, о риске развития лактатацидоза. Лактатацидоз характеризуется ацидотной 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) для подбора минимальной дозы, обеспечивающей адекватный гликемический эффект, с регулярным контролем функции почек.

#### *Взаимодействия*

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, способными влиять на функцию почек, оказывающих выраженное влияние на

гемодинамику или ингибирующие почечный транспорт и повышающие системную экспозицию метформина.

#### *Применение йодсодержащих рентгенконтрастных средств для внутрисосудистого введения*

Внутривенное введение рентгенконтрастных йодсодержащих средств может провоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, приводя к аккумуляции метформина в организме и увеличению риска развития лактацидоза. Прием препарата Галвус Мет<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>).

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

#### *Содержание витамина В<sub>12</sub>*

Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение концентрации витамина В<sub>12</sub> в плазме крови. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. После отмены метформина и/или заместительной терапии витамином В<sub>12</sub> сывороточная концентрация витамина В<sub>12</sub> быстро нормализуется. У пациентов, получающих метформинсодержащие препараты (такие как препарат Галвус Мет<sup>®</sup>), не реже 1 раза в год следует контролировать показатели общеклинического анализа крови. При выявлении отклонений гематологических показателей от нормы следует уточнить этиологию таких нарушений и провести соответствующее лечение. У некоторых пациентов (например, пациентов с недостаточным потреблением или нарушениями всасывания витамина В<sub>12</sub> или кальция) существует предрасположенность к снижению концентрации витамина В<sub>12</sub> в плазме крови. У таких пациентов определение концентрации витамина В<sub>12</sub> 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 лактацидозом, а также могут способствовать преренальной азотемии. При

возникновении вышеуказанных состояний применение метформинсодержащих препаратов (таких как Галвус Мет<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) 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*

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<sup>®</sup> возможно после окончания острого периода.

#### *Фертильность*

Исследований влияния комбинации вилдаглиптин+метформин на фертильность у человека не проводилось. В исследованиях у животных применение вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, не вызывало нарушений фертильности. Не было отмечено отрицательного влияния на фертильность у самцов и самок при применении метформина в дозах 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 3 раза превышает рекомендованную дозу для человека (при пересчете на площадь поверхности тела).

#### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ**

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

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. По 6 или 10 таблеток в блистер Ал/Ал. По 1, 3, 5, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку. Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

#### **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Новartis Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

#### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**



***Производство готовой лекарственной формы***

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

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Офлингер Штрассе 44, 79664 Веп, Германия / Novartis Pharma Produktions GmbH, Oflinger Str. 44, 79664 Wehr, Germany;

Новартис Сингапур Фармасьютикал Мэньюфекчуринг Пте. ЛТД, Туас Бей Лейн 10, 637461 Сингапур, Сингапур / Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd., 10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore, Singapore;

ООО «Новартис Нева», г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, корп. 3, лит. А, лит. Б, Россия.

***Первичная упаковка, вторичная/потребительская упаковка, выпускающий контроль качества***

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

Новартис Фарма Продакшнз ГмбХ, Офлингер Штрассе 44, 79664 Веп, Германия / Novartis Pharma Produktions GmbH, Oflinger Str. 44, 79664 Wehr, Germany;

Новартис Саглик Гида ве Тарим Юрюнлери Санайи ве Тикарет А.С., Енисехир Махаллеси, Илхара Вадиси Сокак №2, Пендик, Стамбул, TR 34912, Турция / Novartis Saglik Gida ve Tarim Urunleri San. ve Tic. A.S, Yenisehir Mahallesi Ihlara Vadisi Sokak No:2, Pendik, Istanbul TR 34912, Turkey;

ООО «Новартис Нева», г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, корп. 3, лит. А, лит. Б, Россия.

**ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:**

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)