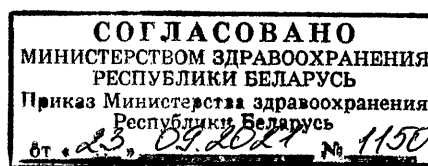


**Инструкция  
по медицинскому применению препарата  
ГАЛЬВУСМЕТ®**

8730 - 2018



**Торговое название:** Гальвусмет®

**Состав:**

*действующие вещества:* вилдаглиптин, метформин (в виде метформина гидрохлорида);  
1 таблетка 50 мг/850 мг содержит 50 мг вилдаглиптина и 850 мг метформина гидрохлорида;

1 таблетка 50 мг/1000 мг содержит 50 мг вилдаглиптина и 1000 мг метформина гидрохлорида;

*Вспомогательные вещества:* гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, тальк, оксид железа желтый (Е 172).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противодиабетические препараты. Комбинация пероральных гипогликемических препаратов. Код АТС: А10BD08.

**Показания к применению**

Гальвусмет показан к применению у взрослых пациентов для лечения сахарного диабета 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для достижения гликемического контроля:

- в качестве терапии у пациентов, у которых не достигнут достаточный гликемический контроль при монотерапии метформином гидрохлоридом;
- в качестве терапии у пациентов, которые уже получали лечение комбинацией вилдаглиптина и метформина гидрохлорида в виде отдельных препаратов;
- в качестве комбинированной терапии с другими препаратами для лечения диабета, включая инсулин, когда не достигнут достаточный гликемический контроль.

**Противопоказания.**

- повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформина гидрохлориду или к любым другим компонентам препарата;
- острый или хронический метаболический ацидоз, включая лактоацидоз или диабетический кетоацидоз с или без комы;
- почечная недостаточность или тяжелое нарушение функции почек (СКФ <30 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек, такие как: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутривенное введение йодированных контрастных средств;
- острые или хронические заболевания, способные вызвать гипоксию тканей, такие как: сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- нарушения функции печени;
- детский возраст;
- период грудного вскармливания

8730 - 2018

**Способ применения и дозы.**

Применение гипогликемической терапии при лечении диабета 2 типа должно быть индивидуализировано на основе эффективности и переносимости. При применении препарата Гальвусмет не следует превышать максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Начальная рекомендованная доза препарата должна основываться на дозе вилдаглиптина и/или метформина, принимаемой пациентом. С целью уменьшения побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, связанных с применением метформина гидрохлоридом, Гальвусмет следует принимать во время приема пищи.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министрства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Начальная доза для пациентов, чье состояние не контролируется надлежащим образом при применении монотерапии вилдаглиптином или метформином.*

Лечение препаратом Гальвусмет можно начать с приема таблеток с дозировкой 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг два раза в сутки, постепенно титруя дозы после оценки адекватности ответа на лечение.

*Начальная доза для пациентов, которые переходят с комбинированного лечения вилдаглиптином и метформином в виде отдельных препаратов.*

Основываясь на дозе вилдаглиптина или метформина, которые уже принимаются пациентом, лечение Гальвусмет можно начать с таблеток с дозировкой 50 мг/ 850 мг или 50 мг/1000 мг два раза в сутки, утром и вечером.

*Доза в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) или инсулином.*

Выбранная доза должна обеспечивать применение 50 мг вилдаглиптина два раза в сутки (100 мг суточная доза), а также дозу метформина, принимаемую пациентом ранее.

Если Гальвусмет принимается в комбинации с ПСМ, следует рассмотреть возможность назначения более низких доз ПСМ для снижения риска развития гипогликемии (см. раздел «Меры предосторожности»).

*Пациенты с нарушением функции почек.*

СКФ следует оценивать до начала лечения метформином-содержащих продуктов (например, Гальвусмет) и по меньшей мере раз в год после. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых людей, функции почек следует оценивать чаще, например, каждые 3 - 6 месяцев.

Максимальная суточная доза метформина предпочтительно должна быть разделена на 2 или 3 приема. Факторы, которые могут увеличить риск развития лактацидоза (см. раздел «Меры предосторожности»), должны быть рассмотрены до начала терапии метформин-содержащими продуктами (например, Гальвусмет) у пациентов с СКФ <60 мл / мин. Гальвусмет противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/мин из-за метформина (смотри раздел «Противопоказания»).

Следующие рекомендации дозирования применимы к метформину и вилдаглиптину, используемым отдельно или в комбинации, у пациентов с нарушением функции почек. Если нет подходящей дозировки Гальвусмета, должны использоваться отдельные компоненты вместо комбинации с фиксированной дозой.

Таблица 1 Корректировка доз у пациентов с нарушением функции почек

СКФ мл/мин	Метформин	Вилдаглиптин
60 - 89	Максимальная суточная доза 3000 мг*. Снижение дозы может быть рассмотрено, если функция почек снижается.	Максимальная суточная доза составляет 100 мг

8730 - 2018

45 - 59	Начальная доза должна быть не более 1000 мг, максимальная суточная доза 2000 мг*.	Максимальная суточная доза составляет 50 мг
30 - 44	Начальная доза должна быть не более 500 мг, максимальная суточная доза 1000 мг.	
< 30	Метформин противопоказан.	

\* Если дозы метформина выше, чем доступны в Гальвусмете, считается необходимым применение монопрепарата.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### *Пациенты с нарушением функции печени.*

Гальвусмет не следует применять пациентам с нарушениями функции печени, включая случаи, когда до лечения уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспаратаминотрансферазы (АСТ) превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза.

#### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет).*

Учитывая то, что метформин выводится почками, а у пациентов пожилого возраста существует тенденция к снижению функции почек, у пациентов такого возраста, принимающих Гальвусмет, следует регулярно проверять функцию почек.

#### *Применение у детей.*

Гальвусмет не рекомендуется для детей и подростков (до 18 лет) из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности. Нет доступных данных по дозированию лекарственного средства.

#### ***Побочные реакции.***

Критерии частоты возникновения побочных реакций: очень частые ( $\geq 1/10$ ); частые ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редкие ( $< 1/10000$ ).

Указанные побочные реакции были выявлены в ходе клинических исследований, изучающих применение вилдаглиптина или метформина в виде монотерапии, а также применение метформина в комбинации с вилдаглиптином как отдельных препаратов.

#### При применении метформина гидрохлорида в комбинации с вилдаглиптином:

*Со стороны нервной системы:* частые - тремор, головокружение, головная боль; нечастые - утомляемость.

*Со стороны пищеварительной системы:* частые – тошнота.

*Метаболические нарушения:* частые – гипогликемия.

#### Побочные реакции, выявленные в ходе клинического изучения применения вилдаглиптина в комбинации с ПСМ (глиметиприд) и метформином:

*Со стороны нервной системы:* частые – головокружение, тремор.

*Общие расстройства:* частые – слабость.

*Метаболические нарушения:* частые – гипогликемия.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* частые – избыточное потоотделение.

#### Побочные реакции, выявленные в ходе клинического изучения применения вилдаглиптина в комбинации с инсулином (применение с метформином или без метформина):

*Со стороны нервной системы:* частые – головокружение.

*Со стороны пищеварительной системы:* частые – тошнота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, редко – диарея, метеоризм.

*Общие нарушения:* частые – озноб.

*Метаболические нарушения:* частые – гипогликемия.

#### При монотерапии вилдаглиптином:

8730 - 2018

*Инфекции и инвазии:* очень редкие - инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

*Со стороны нервной системы:* частые - головокружение; нечастые - головная боль.

*Со стороны пищеварительной системы:* нечастые – запор.

*Метаболические нарушения:* частые – гипогликемия.

*Со стороны мышечной и соединительной ткани:* нечастые - артралгия.

*Сосудистые нарушения:* нечастые - периферический отек.

При монотерапии метформинном:

*Со стороны нервной системы:* частые - привкус металла.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень частые - диарея, абдоминальная боль, потеря аппетита.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* очень редкие - нарушение биохимических показателей функции печени, гепатит\*.

*Метаболические нарушения:* очень редкие - снижение всасывания витамина В<sub>12</sub>\*\* , лактоацидоз.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* очень редкие - кожные реакции типа эритемы, зуда, крапивницы.

\*Отдельные случаи аномальных результатов функциональных печеночных проб или гепатита проходили после прекращения приема метформина.

\*\*Уменьшение всасывания витамина В<sub>12</sub> со снижением его уровня в сыворотке крови наблюдается очень редко у пациентов, которые получают долгосрочное лечение метформинном и, как правило, это отклонение не имеет клинического значения, и проходит после прекращения применения метформина. В случае возникновения у пациента симптомов мегалобластной анемии рекомендовано учитывать возможность того, что она могла быть вызвана метформинном.

Нежелательные эффекты со стороны ЖКТ чаще всего возникают в начале лечения и в большинстве случаев проходят спонтанно. С целью их предотвращения рекомендуется принимать ежедневную дозу метформина в 2 приема во время приема пищи. Медленное увеличение дозировки также может помочь улучшить переносимость со стороны пищеварительной системы.

#### Данные постмаркетингового наблюдения

В постмаркетинговом периоде информация о следующих побочных реакциях на Гальвусмет получены путем спонтанных сообщений и по данным литературы. Поскольку неизвестен размер популяции, из которой исходят эти сообщения, частоту побочных реакций достоверно определить невозможно, и она расценивалась как неизвестная:

- аномальные результаты функциональных печеночных проб или гепатит, обратимые при прекращении применения препарата;
- крапивница, буллезные и эксфолиативные поражения кожи, включая буллезный пемфигоид;
- панкреатит;
- артралгия, иногда тяжёлая.

#### Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с Вашим врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности лекарственного препарата.

*Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения*

8730 - 2018

*«польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.*

Республика Беларусь, 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Интернет-сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

*Также, при возникновении нежелательных явлений и/или клинических претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 3600365 (для Республики Беларусь) или по электронной почте на адрес: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com).*

**СОГЛАСОВАНО**МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬМинистерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### ***Передозировка.***

О случаях передозировки препарата не сообщалось.

#### Вилдаглиптин

Вилдаглиптин может вызвать явления передозировки при применении в дозах выше 400 мг. Клинические признаки передозировки: боль в мышцах, слабая и преходящая парестезия, лихорадка, отек и временное повышение уровня липазы (до двойной верхней границы нормы). При 600 мг у одного субъекта отмечали отек ступней и кистей, значительное повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), которое сопровождалось увеличением уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), С-реактивного белка и миоглобина. У трех других субъектов этой же дозовой группы был отек обеих ступней, который сопровождался в двух случаях парестезией. После прекращения применения исследуемого препарата все симптомы и изменения в лабораторных показателях прошли.

#### Метформина гидрохлорид

Передозировка метформина гидрохлорида возникает при применении (в том числе пероральном) количества, превышающих 50 г. Приблизительно в 10% случаев наблюдали гипогликемию, однако ни одной причинно-следственной связи с метформина гидрохлоридом не было установлено. Передозировка метформина может привести в лактоацидозу, что требует незамедлительной госпитализации.

*Лечение.* Наиболее эффективным методом выведения метформина из организма является гемодиализ. Вилдаглиптин не подвергается диализу, однако его главный гидролитический метаболит (LAY151) можно удалить путем гемодиализа. В случае передозировки препарата Гальвусмет следует применять поддерживающее лечение соответственно клиническим признакам и симптомам у пациента.

### ***Беременность, грудное вскармливание, фертильность.***

#### *Беременность*

Отсутствуют достаточные данные по применению Гальвусмета у беременных. Исследования вилдаглиптина на животных выявили репродуктивную токсичность в высоких дозах. В исследованиях метформина на животных такой эффект не был показан. Исследования комбинированного применения на животных не показал тератогенности, но была выявлена фетотоксичность в дозах, токсичных для самки. Потенциальный риск у человека неизвестен. Гальвусмет не следует применять во время беременности.

#### *Грудное вскармливание*

Исследования на животных показали экскрецию как метформина, так и вилдаглиптина в молоко. Неизвестно, проникает ли вилдаглиптин и/или метформин в грудное молоко у

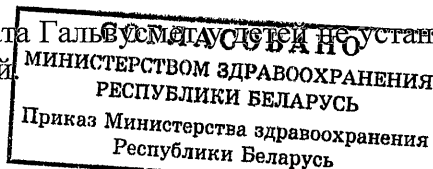
человека, поэтому Гальвусмет не следует назначать женщинам в период грудного вскармливания.

### *Фертильность*

Исследования видаглиптина на крысах в дозах, эквивалентных превышающим в 200 раз дозы у человека, не выявили нарушения фертильности и раннего эмбрионального развития. Исследования влияния Гальвусмета на фертильность у человека не проводились.

### *Дети*

Безопасность и эффективность применения препарата Гальвусмет у детей не установлены, поэтому он не рекомендован для применения у детей.



### *Меры предосторожности*

Гальвусмет не заменяет инсулин для инсулинзависимых пациентов. Препарат не следует применять у пациентов с диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

### *Лактоацидоз*

Лактоацидоз представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, наиболее часто возникающее при резком ухудшении функции почек или кардиореспираторной болезни, или сепсисе. Накопление метформина возникает при резком ухудшении функции почек и увеличивает риск лактоацидоза. Лактоацидоз на фоне применения метформина отмечался, в основном, у больных сахарным диабетом с тяжелой почечной недостаточностью.

В случае обезвоживания (например, из-за тяжелой диареи или рвоты, лихорадки или снижения потребления жидкости), пациент должен прекратить прием метформин-содержащих продуктов, (например, Гальвусмета) и немедленно обратиться к врачу.

Лекарственные препараты, которые могут резко ухудшить функцию почек (например, гипотензивные, мочегонные и НПВС) следует начинать с осторожностью у пациентов, получавших метформин-содержащие продукты (таких как Гальвусмет). Другими факторами риска лактоацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, нарушение функции печени, плохо контролируемый диабет, кетоз, длительное голодание и любые условия, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных средств, которые могут привести к лактоацидозу (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты должны быть проинформированы о риске лактоацидоза. При развитии лактоацидоза отмечается одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, за которой следует кома. Если подозреваемые симптомы возникают, пациент должен прекратить прием метформин-содержащих продуктов (таких как Гальвусмет) и немедленно обратиться к врачу. Диагностическую ценность имеют следующие лабораторные показатели: снижение рН крови (<7,35), увеличение сывороточной концентрации лактата ( $\geq 5$  ммоль/л), а также увеличенный анионный интервал и повышенное соотношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз лекарственный препарат следует отменить, а пациент должен быть немедленно госпитализирован.

### *Нарушения функции печени.*

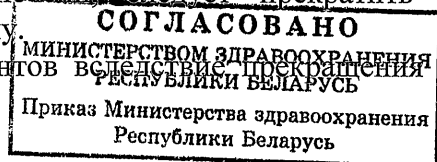
Следует избегать применения метформин-содержащих препаратов (таких как Гальвусмет) у пациентов с нарушениями функции печени, включая тех, у кого уровни аланинаминотрансферазы или аспаратаминотрансферазы до начала лечения превышают верхнюю границу нормы более чем в 3 раза.

8730 - 2018

Функциональные печеночные пробы следует проводить до начала лечения препаратом Гальвусмет и каждые три месяца во время лечения в течение первого года терапии, а также периодически после этого.

У пациентов с выявленным повышенным уровнем трансаминаз следует провести повторную оценку функции печени с целью подтверждения выявленных показателей, после чего регулярно проводить функциональные печеночные пробы до тех пор, пока показатели не нормализуются. При продолжительном повышении уровня аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы до 3-кратного и более превышения значений верхней границы нормы рекомендуется прекратить лечение препаратом Гальвусмет. Пациентам, у которых развилась желтуха или возникли другие признаки, свидетельствующие о дисфункции печени, следует прекратить лечение препаратом и немедленно обратиться к своему врачу.

После нормализации уровней печеночных ферментов вследствие прекращения лечения препаратом не следует назначать его повторно.



#### *Сердечная недостаточность*

Клиническое исследование вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функционального класса (ФК) III по классификации NYHA показало, что терапия вилдаглиптином не ассоциировалась с изменением функции левого желудочка или с утяжелением ХСН по сравнению с плацебо. Клинический опыт у пациентов с ФК III по NYHA, принимавших вилдаглиптин, пока ограничен, и его результаты не позволяют сделать однозначный вывод.

Опыт применения вилдаглиптина в клинических испытаниях у пациентов с ХСН ФК IV по NYHA отсутствует, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Метформин противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью, поэтому Гальвусмет противопоказан данной популяции пациентов.

#### *Нарушения со стороны кожи*

Поскольку в постмаркетинговом опыте сообщалось о случаях буллезных и эксфолиативных поражений кожи, рекомендуется регулярный мониторинг состояния кожи пациентов на наличие нарушений, таких как волдыри или изъязвления.

#### *Панкреатит*

Поскольку в постмаркетинговом опыте сообщалось о случаях панкреатита, следует проинформировать пациента о характерном симптоме острого панкреатита: постоянной сильной боли в животе.

Наблюдалось исчезновение симптомов панкреатита после прекращения приема вилдаглиптина.

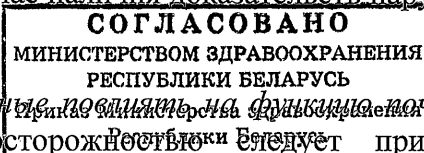
В случае подозрения на панкреатит, вилдаглиптин следует отменить.

#### *Нарушение функции почек*

СКФ следует оценивать до начала лечения и регулярно после этого (см. раздел «Способ применения и дозы»). Метформин-содержащие продукты (такие как Гальвусмет) противопоказаны пациентам с СКФ <30 мл/мин и должны быть временно прекращены при наличии условий, которые изменяют функции почек (см. раздел «Противопоказания»). Известно, что метформина гидрохлорид выводится, главным образом, почками. Риск накопления метформина гидрохлорида и лактоацидоза возрастает со степенью нарушения функции почек. Пожилые пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови выше верхней границы нормы из-за своего возраста не должны принимать Гальвусмет. Поскольку пожилой возраст связан со сниженной функцией почек, у пациентов пожилого возраста метформин-содержащие препараты (такие как Гальвусмет) необходимо титровать

с большой осторожностью с целью установления минимальной дозы для достижения адекватного антигликемического эффекта; следует регулярно контролировать функцию почек.

Функцию почек следует оценивать и подтверждать ее нормальное состояние перед началом лечения препаратом Гальвусмет, по меньшей мере, раз в год у пациентов с нормальной функцией почек и, по меньшей мере, от двух до четырех раз в год у пациентов с показателем креатинина сыворотки крови на уровне верхней границы нормы. Кроме того, состояние почек необходимо оценивать чаще у пациентов с ожидаемой дисфункцией почек. Лечение препаратом следует прекратить в случае наличия доказательств нарушения функции почек.



*Сопутствующие лекарственные препараты, способные повлиять на функцию почек или распределение метформина гидрохлорида.* С осторожностью следует применять сопутствующие препараты, которые могут влиять на функцию почек и приводить к значительным изменениям гемодинамики или ингибировать почечный транспорт и увеличивать системное воздействие метформина.

Катионные препараты, которые выводятся путем тубулярной секреции в почках, необходимо применять с осторожностью.

#### *Гипоксические состояния.*

Сердечно-сосудистый коллапс (шок), острая застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся сниженным содержанием кислорода в крови, связаны с лактоацидозом и могут также вызвать преренальную азотемию. Если такие явления возникли у пациентов, которые получают метформин-содержащие препараты (такие как Гальвусмет), данный препарат следует немедленно отменить.

#### *Рентгенологические исследования.*

Внутривенное введение йодированных контрастных веществ при рентгенологическом исследовании может привести к почечной недостаточности. Гальвусмет следует временно отменить до или во время исследования и не возобновлять в течение 48 часов после его проведения. Возобновить прием Гальвусмета можно только после того, как функция почек переоценена и признана стабильной.

#### *Хирургические вмешательства.*

Метформин-содержащие препараты (такие как Гальвусмет) должны быть отменены на время хирургических операций, проводимых под общей, спинальной или эпидуральной анестезией (за исключением незначительных процедур, не связанных с ограничением приема пищи и жидкостей), и могут снова применяться не раньше 48 часов после операции или после того, как пероральное питание пациента восстановлено, а также функция почек переоценена и признана стабильной.

#### *Употребление алкоголя.*

Известно, что алкоголь потенцирует влияние метформина гидрохлорида на метаболизм лактата. Пациентов необходимо предупредить относительно избегания чрезмерного употребления алкоголя во время лечения метформин-содержащими препаратами (такими как Гальвусмет).

Алкогольное опьянение связано с повышенным риском развития лактоацидоза, особенно в случаях голодания, недоедания или нарушением функции печени.

#### *Уровень витамина B<sub>12</sub>.*



Во время лечения метформином приблизительно у 7 % пациентов наблюдалось снижение уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови без клинических проявлений. Такое отклонение очень редко связано с анемией и является легко обратимым при прекращении приема метформина гидрохлорида и/или дополнительного применения витамина В<sub>12</sub>.

Пациентам, получающим Гальвусмет, 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 больных с недостаточным потреблением или нарушениями всасывания витамина В<sub>12</sub> или кальция) имеется предрасположенность к снижению сывороточной концентрации витамина В<sub>12</sub>. В подобных случаях можно рекомендовать определять сывороточную концентрацию витамина В<sub>12</sub> не реже 1 раза в 2-3 года.

*Ухудшение состояния пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее отвечавших на терапию*

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Если у пациента с сахарным диабетом 2 типа, ранее отвечавшего 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 лактоацидоза. Если ацидоз в той или иной форме подтвержден, следует немедленно отменить Гальвусмет и принять надлежащие меры.

#### *Гипогликемия*

Обычно у пациентов, получающих только Гальвусмет, 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 пожилых пациентов и у лиц, получающих бета-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) вызывают гипогликемию. Пациенты, принимающие вилдаглиптин в комбинации с ПСМ, могут быть подвержены риску развития гипогликемии. Для снижения риска развития гипогликемии следует рассмотреть возможность назначения более низких доз ПСМ.

#### *Потеря контроля над уровнем глюкозы в крови.*

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

#### *Влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.*

Не проводились исследования влияния препарата на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Пациенты, у которых возникает головокружение, не должны управлять автотранспортом или работать с механизмами.

#### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.*

Не наблюдалось никакого клинически релевантного фармакокинетического взаимодействия при одновременном введении вилдаглиптина (100 мг один раз в день) и метформина гидрохлорида (1000 мг один раз в сутки). Интенсивно исследовали

8730 - 2018

лекарственные взаимодействия каждого из компонентов препарата Гальвусмет. Однако одновременное применение действующих веществ у пациентов во время проведения клинических исследований и широкое клиническое применение не привели к какому-либо неожиданному взаимодействию.

Ниже приведены сведения, отображающие доступную информацию относительно индивидуальных действующих веществ (вилдаглиптина и метформина).

#### Вилдаглиптин:

Вилдаглиптин имеет низкую способность к взаимодействию с лекарственными средствами. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов цитохрома Р (СYP) 450 и не тормозит и не индуцирует ферменты системы СYP 450, маловероятно, чтобы вилдаглиптин при одновременном применении взаимодействовал с субстратами, ингибиторами или индукторами этих ферментов. Кроме того, вилдаглиптин не влияет на метаболический клиренс сопутствующих препаратов, которые метаболизируются при участии СYP 1A2, СYP 2C8, СYP 2C9, СYP 2C19, СYP 2D6, СYP 2E1 и СYP 3A4/5.

При участии пациентов с диабетом 2 типа или для препаратов с узким терапевтическим окном проведено исследование взаимодействия между лекарственными средствами, которые часто назначаются одновременно. Вследствие проведения этих исследований не было выявлено клинически релевантного взаимодействия с другими противодиабетическими средствами (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформина гидрохлоридом), амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном или варфарином при одновременном их приеме с вилдаглиптином.

#### *Ингибиторы АПФ*

Может быть повышен риск развития ангионевротического отека у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ.

Как в случае и с другими противодиабетическими лекарственными средствами, гипогликемическое действие вилдаглиптина может быть ослаблено такими веществами как тиазиды, кортикостероиды, тиреоидные средства и симпатомиметики.

#### Метформина гидрохлорид:

Относительно компонента метформина известна такая информация:

*Фуросемид* – повышает  $C_{max}$  (максимальную концентрацию в плазме крови) и AUC (площадь под кривой «концентрация в плазме крови - время») метформина в крови без изменения почечного клиренса метформина. Метформин снижает  $C_{max}$  и AUC фуросемида в крови без изменения почечного клиренса фуросемида.

*Нифедипин* – повышает всасывание,  $C_{max}$  и AUC метформина, а также его экскрецию с мочой. Метформин имеет минимальное влияние на нифедипин.

*Глибурид* – не вызывает изменений в фармакокинетических/фармакодинамических параметрах метформина. Отмечали снижение  $C_{max}$ , AUC глибурида в крови, однако эти показатели очень переменчивы. Поэтому неясно, имеет ли это влияние клиническое значение.

*Йодированные контрастные средства* – применение метформин-содержащих препаратов должно быть прекращено до или во время процедуры визуализации и возобновлено не ранее чем через 48 часов после этого, при условии, что почечная функция была переоценена и признана стабильной.

*Лекарственные препараты, снижающие клиренс метформина* - одновременное применение лекарств, которые влияют на общую систему транспорта почечных канальцев, участвующую в выведении метформина почками (например, органический катионный транспортер-2 (ОСТ2) / ингибиторы множественной лекарственной и токсинной экстррузии (МАТЕ), такие как ранолозин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), может увеличивать системное воздействие метформина.

8730 - 2018

*Другие препараты* – некоторые препараты могут отрицательно повлиять на функцию почек, увеличивая риск лактоацидоза, например, НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики. Начиная или продолжая прием таких препаратов в комбинации с метформин-содержащими препаратами (такими как Гальвусмет), необходим тщательный мониторинг функции почек. Определенные препараты способны вызывать гипергликемию и могут привести к потере контроля над уровнем глюкозы. К таким препаратам принадлежат тиазиды и другие диуретики, кортикостероиды, фенотиазины, препараты щитовидной железы, эстрогены, оральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы кальциевых каналов, изониазид.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут уменьшить уровень глюкозы в крови. Рекомендован надлежащий мониторинг контроля уровня глюкозы и, при необходимости, коррекция дозы антигипергликемического препарата при одновременном применении с другими лекарственными средствами или в случае их отмены.

При остром алкогольном отравлении существует повышенный риск развития лактоацидоза (особенно в случае голодания, недостаточного питания или печеночной недостаточности), обусловленный метформином. Необходимо избегать употребления алкоголя и спиртосодержащих лекарственных препаратов.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### **Фармакологические свойства.**

#### **Фармакодинамика.**

Гальвусмет является комбинацией двух антигликемических веществ с разными механизмами действия, улучшающих контроль глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа: вилдаглиптин – член семейства ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и метформина гидрохлорид – член группы бигуанидов.

Клиническую эффективность препарата Гальвусмет не исследовали. Тем не менее, ранее была установлена эффективность и безопасность отдельных его компонентов.

#### Вилдаглиптин:

Вилдаглиптин принадлежит к селективным ингибиторам ДПП-4. Его введение приводит к быстрому и полному угнетению ферментативной активности ДПП-4 на протяжении 24 часов. Угнетение вилдаглиптином активности ДПП-4 приводит к эндогенному увеличению уровня после приема пищи гормонов глюкагонподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП).

Путем увеличения эндогенных уровней этих гормонов вилдаглиптин повышает чувствительность бета-клеток к глюкозе, вследствие чего улучшается глюкозо-зависимое выделение инсулина. Степень улучшения функции бета-клеток зависит от начального уровня нарушений; у лиц без диабета (с нормальным уровнем глюкозы) вилдаглиптин не стимулировал секрецию инсулина или снижение уровня глюкозы.

Путем повышения уровня эндогенного ГПП-1 вилдаглиптин увеличивает чувствительность альфа-клеток поджелудочной железы к глюкозе, вследствие чего увеличивается секреция глюкозо-ответственного глюкагона. Снижение избытка неответственного глюкагона во время приема пищи, в свою очередь, ослабляет инсулиновую резистентность.

Усиленное повышение соотношения инсулин/глюкагон во время гипергликемии обуславливает рост уровня инкретинового гормона, что приводит к снижению продукции глюкозы в печени в условиях натощак и после приема пищи, что приводит к снижению уровня глюкозы.

Известный эффект повышенных уровней ГПП-1 с задержкой желудочного сока не наблюдается при лечении вилдаглиптином. Кроме того, наблюдалось уменьшение липемии после приема пищи, что не связано с опосредствованным инкретином эффектом вилдаглиптина из-за улучшения функции островковых клеток поджелудочной железы.

8730 - 2018

В общем, вилдаглиптин улучшает контроль уровня глюкозы при его применении в режиме монотерапии или в комбинации с метформина гидрохлоридом, как это было определено по клинически значащему снижению уровня  $HbA_{1c}$  и по концентрации глюкозы в плазме крови в условиях натошак сравнительно с исходными показателями.

#### Метформина гидрохлорид:

Метформина гидрохлорид повышает толерантность к глюкозе у пациентов с диабетом 2 типа, снижая базальный уровень глюкозы в плазме крови и уровень глюкозы после приема пищи. Метформина гидрохлорид уменьшает продуцирование глюкозы в печени, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность к инсулину путем увеличения периферического поглощения и утилизации глюкозы. В отличие от ПСМ, метформина гидрохлорид не вызывает гипогликемии у пациентов с диабетом 2 типа или у здоровых добровольцев (за исключением специальных условий) и не вызывает гиперинсулинемии. При лечении метформина гидрохлоридом секреция инсулина остается неизменной на уровне условий натошак, а ответ инсулина в плазме крови в продолжение дня может действительно снизиться.

Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена путем влияния на синтез гликогена и увеличения транспортной способности специфических типов мембранных транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

У людей, независимо от влияния на гликемию, метформина гидрохлорид имеет благоприятный эффект на метаболизм липидов, независимо от его действия на гликемию. Метформина гидрохлорид снижает уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Метформина гидрохлорид служит причиной значительного снижения абсолютного риска: осложнений диабета; смертности, связанной с диабетом; инфаркта миокарда и общей смертности.

#### **Фармакокинетика.**

##### Всасывание

##### Гальвусмет

В исследовании биоэквивалентности препарата Гальвусмет таблетки с разной дозировкой (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг и 50 мг/1000 мг) сравнивали с комбинацией отдельных препаратов вилдаглиптина и метформина гидрохлорида в соответствующих дозах. В этих исследованиях была продемонстрирована биоэквивалентность препарата Гальвусмет в комбинациях отдельных препаратов по показателям AUC и  $C_{max}$  обоих компонентов препарата Гальвусмет - вилдаглиптина и метформина гидрохлорида.

Прием пищи не влияет на объем и степень всасывания вилдаглиптина с препаратом Гальвусмет.  $C_{max}$  и AUC метформина гидрохлорида при приеме препарата вместе с пищей снижались на 26 % и 7 % соответственно. Всасывание метформина гидрохлорида также задерживалось при приеме препарата во время еды, что отобразилось на  $T_{max}$  (с 2,0 до 4,0 часов).

Эти изменения в показателях  $C_{max}$  и AUC были постоянными, однако меньше тех, которые наблюдались при самостоятельном приеме метформина гидрохлорида во время еды. Влияние приема пищи на фармакокинетику обоих компонентов препарата - вилдаглиптина и метформина гидрохлорида – аналогично влиянию на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина гидрохлорида при их индивидуальном применении с пищей.

##### Вилдаглиптин

После перорального приема натошак вилдаглиптин быстро всасывается, пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 1,75 часа. Введение вместе с пищей слегка снижает степень всасывания вилдаглиптина, что характеризуется снижением пиковых концентраций на 19 %, а также отдалает время достижения пиковой

концентрации в плазме крови до 2,5 часа. Объем всасывания не изменялся, пища не влияла на экспозицию вообще (AUC).

#### Метформина гидрохлорид

Абсолютная биодоступность метформина гидрохлорида, таблетки по 500 мг, принятого натощак, составляет приблизительно от 50 % до 60 %. Исследования с применением однократных оральных доз метформина гидрохлорида, таблеток от 500 мг до 1500 мг, и от 850 мг до 2550 мг, указывают на отсутствие зависимости с ростом дозы, что обусловлено скорее сниженным всасыванием, чем изменениями в выведении. Прием пищи снижает объем и немного замедляет всасывание метформина гидрохлорида, о чем свидетельствуют приблизительно на 40 % меньшая средняя величина  $C_{max}$ , на 25 % меньшая AUC, а также увеличение на 35 мин времени достижения  $T_{max}$  после однократного применения таблетки метформина гидрохлорида 850 мг во время приема пищи. Сравнительно с показателями после приема таблетки в таком же дозировании натощак, клиническое значение такого снижения неизвестно.

#### Линейность

Вилдаглиптин быстро всасывается, абсолютная биодоступность при оральном приеме составляет 85%. Пиковые концентрации вилдаглиптина в плазме крови и AUC возрастают в пределах диапазона терапевтических доз приблизительно дозозависимо.

#### Распределение

##### Вилдаглиптин

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы крови является низким (9,3 %); вилдаглиптин распределяется одинаково между плазмой и красными кровяными тельцами. Средний объем распределения вилдаглиптина в стационарной фазе после внутривенного введения ( $V_{ss}$ ) составляет 71 л, что указывает на внесосудистое распределение.

#### Метформина гидрохлорид

Связывание метформина с белками плазмы крови незначительное. Метформин проникает в эритроциты (вероятно усиление этого процесса со временем). Объем распределения ( $V_d$ ) составляет 63-276 л. При применении метформина по стандартной схеме лечения стационарные концентрации в плазме крови достигаются в течение 24 - 48 часов и составляют <1 мкг/мл. Во время проведения контролируемых клинических испытаний метформина гидрохлорида, максимальные концентрации в плазме крови не превышали 5 мкг/мл даже при применении максимальных доз.

#### Метаболизм

##### Вилдаглиптин

Метаболизм является основным путем выведения вилдаглиптина у людей, составляя 69 % дозы. Основной метаболит LAU151 является фармакологически неактивным продуктом гидролиза цианового фрагмента, составляя 57 % дозы; за ним идет продукт гидролиза амидного фрагмента (4 % дозы). ДПП-4 частично причастна к гидролизу вилдаглиптина. Вилдаглиптин не метаболизируется ферментами цитохрома P450 до количеств, которые можно определить. В исследованиях *in vitro* показано, что вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует ферменты цитохрома P450.

#### Выведение

##### Вилдаглиптин

После приема внутрь [ $^{14}C$ ]-вилдаглиптина приблизительно 85 % дозы выводится с мочой, и 15 % дозы выводится с калом. После приема внутрь 23 % дозы выводится с мочой в виде неизмененного вилдаглиптина. После внутривенного введения здоровым добровольцам общий клиренс из плазмы и почечный клиренс вилдаглиптина составляет 41 л/час и 13 л/час соответственно. Среднее значение периода полувыведения после внутривенного

8730 - 2018

введения составляет приблизительно 2 часа. Период полувыведения после приема внутрь составляет приблизительно 3 часа и не зависит от дозы.

#### Метформина гидрохлорид

Метформин выводится почками. Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что более чем в 3,5 раза выше клиренса креатинина. Это свидетельствует о том, что метформин выводится преимущественно путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь приблизительно 90 % абсорбированного препарата выводится почками в течение первых 24 часов. Период полувыведения метформина из плазмы крови составляет приблизительно 6,5 ч. Период полувыведения метформина из цельной крови составляет около 17,6 ч, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

8730 - 2018  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### Особые группы пациентов

##### Пол

Не наблюдалось никакого различия в фармакокинетических параметрах вилдаглиптина или метформина гидрохлорида у мужчин и женщин с разным диапазоном возраста и индексом массы тела.

##### Ожирение

##### Вилдаглиптин

Индекс массы тела не имеет никакого влияния на фармакокинетические параметры вилдаглиптина.

##### Печеночная недостаточность

##### Вилдаглиптин

Экспозиция вилдаглиптина (100 мг) после однократной дозы у пациентов со слабой и умеренной печеночной недостаточностью была сниженной (20 % и 8 % соответственно), тогда как экспозиция вилдаглиптина у пациентов с тяжелой недостаточностью возрастала на 22 %. Максимальные изменения (увеличение или уменьшение) в экспозиции вилдаглиптина составляют ~30 %, что не рассматривается как имеющее клиническое значение. Отсутствует корреляция между тяжестью недостаточности печеночной функции и изменениями экспозиции вилдаглиптина.

##### Метформина гидрохлорид

Не проводили никаких фармакокинетических исследований метформина гидрохлорида у пациентов с печеночной недостаточностью.

##### Почечная недостаточность

##### Вилдаглиптин

AUC вилдаглиптина возрастала, в среднем, в 1,4, 1,7 и 2 раза у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC метаболита LAY151 возрастала, в среднем, в 1,6, 3,2 и 7,3 раза, а AUC метаболита BQS867 возрастала, в среднем, в 1,4, 2,7 и 7,3 раза у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Ограниченные данные для пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ESRD) показывают, что у них экспозиция вилдаглиптина аналогична таковой у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Концентрации LAY151 у таких пациентов приблизительно в 2-3 раза выше, чем у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек.

8730 - 2018

Вилдаглиптин в ограниченной степени выводится при гемодиализе (3 % за 3 - 4 часа гемодиализа, который начали через 4 часа после дозирования).

#### Метформина гидрохлорид

У пациентов со сниженной почечной функцией (на основании определенного клиренса креатинина) период полувыведения метформина гидрохлорида из плазмы и цельной крови удлиняется, а почечный клиренс снижается пропорционально снижению клиренса креатинина.

#### Пациенты пожилого возраста

##### Вилдаглиптин

У здоровых добровольцев пожилого возраста ( $\geq 70$  лет) общая экспозиция вилдаглиптина (100 мг один раз в день) увеличивалась на 32 % с ростом на 18 % пиковой концентрации в плазме крови сравнительно с молодыми здоровыми добровольцами (возрастом от 18 до 40 лет). Эти отличия не считаются клинически значимыми. В возрастных исследованиях показано, что возраст не влияет на угнетение DPP-4 вилдаглиптином.

##### Метформина гидрохлорид

Ограниченные данные, полученные при проведении контролируемых фармакокинетических исследований метформина гидрохлорида у здоровых добровольцев пожилого возраста, свидетельствуют о том, что общий клиренс метформина гидрохлорида из плазмы крови снижается, период полувыведения удлиняется,  $C_{max}$  возрастает сравнительно с молодыми добровольцами. Эти данные указывают на то, что изменения фармакокинетики метформина гидрохлорида с возрастом, главным образом, объясняются изменениями функции почек.

Лечение препаратом Гальвусмет не следует начинать у пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет, если только определение клиренса креатинина не докажет отсутствие снижения функции почек.

#### Дети

Нет доступных фармакокинетических данных.

#### Этнические группы

Отсутствуют какие-либо доказательства влияния этнической принадлежности на фармакокинетику вилдаглиптина или метформина гидрохлорида.

#### **Фармацевтические характеристики.**

##### **Основные физико-химические свойства:**

таблетки 50 мг/850 мг: Желтые, овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями, с оттиском "NVR" на одной стороне таблетки и "SEH" - на обратной стороне.

таблетки 50 мг/1000 мг: Темно-желтые, овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями с оттиском "NVR" на одной стороне таблетки и "FLO" - на обратной стороне.

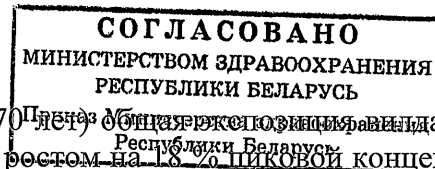
**Срок годности.** 24 месяца.

##### **Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 3 или 6 блистеров в упаковке.

**Категория отпуска.** По рецепту.



8730 -2018

**Производитель.**

Новартис Фарма Продакшн ГмбХ, Германия для Новартис Фарма АГ, Швейцария.

**Адрес:** Оффингер Штрассе 44, 79664 Вер, Германия

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

При возникновении нежелательных явлений или претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 360 03 65 или по электронной почте на адрес [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)