ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глипвило Мет, 50 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Глипвило Мет, 50 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вилдаглиптин + метформин.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг вилдаглиптина и 850 мг метформина гидрохлорида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг вилдаглиптина и 1000 мг метформина гидрохлорида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Глипвило Мет, 50 мг + 850 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричневато-желтого цвета, с маркировкой V1 на одной стороне.

Глипвило Мет, 50 мг + 1000 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, коричнево-желтого цвета, с маркировкой V2 на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Глипвило Мет показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с сахарным диабетом 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

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

сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;
- в тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии;
- в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и при необходимости улучшения контроля гликемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Рекомендуемую начальную дозу препарата Глипвило Мет следует подбирать, учитывая длительность течения сахарного диабета, показатели гликемии, состояние пациента и уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и (или) метформином.

В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее. Не рекомендуется прием двойной дозы препарата в течение одних суток.

Начальная доза при неэффективности монотерапии вилдаглиптином

Терапию фиксированной комбинацией вилдаглиптин + метформин можно начинать с дозы 50 мг + 500 мг 2 раза в сутки (для достижения этой дозировки следует применять другие препараты, содержащие вилдаглиптин и метформин, позволяющие достичь указанного режима дозирования). После оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать.

Начальная доза при неэффективности монотерапии метформином

В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, терапию фиксированной комбинацией можно начинать либо с приема 1 таблетки препарата, содержащего вилдаглиптин и метформин в дозе 50 мг + 500 мг, либо с 1 таблетки препарата Глипвило Мет дозировкой 50 мг+850 мг или 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки.

Начальная доза у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток

В зависимости от уже принимаемых доз вилдаглиптина или метформина, терапию препаратом Глипвило Мет 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг либо применять другой препарат, содержащий фиксированную комбинацию вилдаглиптин + метформин в дозе 50 мг + 500 мг. В последующем корректировать дозу следует в зависимости от эффективности терапии.

Стартовая доза, применяемая в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений

В качестве стартовой терапии следует применять комбинацию вилдаглиптин + метформин в начальной дозе 50 мг + 500 мг однократно в сутки, (для этого следует применять другой препарат фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин, позволяющий достичь указанного режима дозирования). После оценки терапевтического эффекта можно

постепенно увеличить дозу до 50 мг + 1000 мг 2 раза в сутки и назначить препарат Глипвило Мет в соответствующей дозировке.

Комбинированная терапия с производным сульфонилмочевины или инсулином

Доза фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин рассчитывается исходя из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза в сутки (100 мг в сутки) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Перед началом терапии метформинсодержащими препаратами (такими как Глипвило Мет) следует определить скорость клубочковой фильтрации (СКФ), далее следует контролировать данный показатель не реже 1 раза в год. У пациентов с риском ухудшения существующего нарушения функции почек, а также у пациентов пожилого возраста, функцию почек следует контролировать чаще (например, каждые 3–6 месяцев).

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м^2) комбинацию вилдаглиптин + метформин следует принимать в дозе 50 мг + 500 мг 1 раз в сутки; с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м^2 начальная доза составляет 50 мг + 500 мг (для достижения указанного режима дозирования следует применять другие препараты фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин в соответствующей дозировке) или 1 таблетка препарата Глипвило Мет 50 мг + 850 мг, при этом суточная доза не должна превышать 50 мг + 1000 мг 1 раз в сутки. У пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 перед началом терапии метформинсодержащими препаратами (такими как Глипвило Мет) следует оценить факторы, способствующие увеличению риска развития лактатацидоза. У пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 применение препарата Глипвило Мет противопоказано, что обусловлено наличием в составе препарата метформина.

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 действующих веществ не доступна при применении препарата Глипвило Мет, то вместо комбинированного препарата следует использовать два отдельных монопрепарата вилдаглиптина и метформина.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата Глипвило Мет не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышенными показателями аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ), более чем в 3 раза превышающими верхнюю границу нормы (ВГН) до начала лечения.

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Глипвило Мет у детей в возрасте от 0 до 18 лет не изучена, применение препарата противопоказано у данной категории пациентов.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину, метформину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2.
- Острые состояния с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (повторная рвота, диарея), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные 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 (АЛТ или АСТ в 3 и более раз выше ВГН). Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактатацидоз, возможно, являющийся одной из НР при применении метформина, препарат Глипвило Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушением биохимических показателей функции печени.
- Диабетический кетоацитоз, диабетическая прекома, кома. Диабетический кетоацидоз следует корректировать инсулинотерапией.
- Лактатацидоз, в том числе, в анамнезе.

- Прием препарата в течение 48 часов до и не менее 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества.
- Обширные хирургические вмешательства и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
- Соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с наличием панкреатита в анамнезе; у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, в связи с повышенным риском развития у них лактатацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2.

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

Вилдаглиптин

Печеночная недостаточность

Применение фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин не рекомендовано пациентам с клиническими или лабораторными признаками нарушения функции печени, включая пациентов с повышенными показателями АЛТ или АСТ (в 3 раза превышающими ВГН до начала лечения).

При применении вилдаглиптина зарегистрированы редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит). Эти случаи, как правило, были бессимптомными, без клинических последствий, а после отмены терапии показатели функции печени возвращались к норме. Следует провести обследование функции печени перед началом терапии фиксированной комбинацией 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, Глипвило Мет), следует немедленно прекратить прием вышеуказанных препаратов и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, принимающих препараты, содержащие метформин (например, Глипвило Мет), следует с осторожностью начинать терапию препаратами, способными резко ухудшить функцию почек (например, гипотензивные препараты, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты (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 ацидозной одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей комой. Данные лабораторного и инструментального обследования: снижение pH крови (< 7,35), увеличение концентрации лактата в сыворотке крови > 5 ммоль/л, а также увеличенный анионный интервал и увеличение соотношения лактат/пируват.

При подозрении на лактатацидоз следует прекратить терапию метформинсодержащими лекарственными средствами, пациента следует немедленно госпитализировать.

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 Глипвило Мет) противопоказано у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2; 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 Глипвило Мет) для подбора минимальной дозы, обеспечивающей адекватный гликемический эффект, с регулярным контролем функции почек.

Взаимодействия

Одновременное применение медикаментозных средств, влияющих на функцию почек или распределение метформина

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами, способными влиять на функцию почек, оказывающими выраженное влияние на гемодинамику или ингибирующими почечный транспорт и повышающими системную экспозицию метформина.

Применение йодсодержащих рентгенконтрастных средств для внутрисосудистого введения

Внутривенное введение рентгенконтрастных йодсодержащих средств может провоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, приводя к аккумуляции метформина в организме и увеличению риска развития лактатацидоза. Прием метформинсодержащих препаратов (таких как препарат Глипвило Мет) следует временно прекратить перед процедурой или на время проведения процедуры; возобновлять прием

следует не ранее, чем через 48 часов после проведения процедуры и 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 Глипвило Мет).

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

Содержание витамина B_{12}

Установлено, что метформин примерно в 7 % случаев вызывает бессимптомное снижение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. После отмены метформина и (или) заместительной терапии витамином B_{12} сывороточная концентрация витамина B_{12} быстро нормализуется. У пациентов, получающих метформинсодержащие препараты (такие как препарат Глипвило Мет), не реже 1 раза в год следует контролировать показатели клинического анализа крови. При выявлении отклонений гематологических показателей от нормы следует уточнить этиологию таких нарушений и провести соответствующее лечение. У некоторых пациентов (например, пациенты с недостаточным потреблением или нарушением всасывания витамина B_{12} или кальция) существует предрасположенность к снижению концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови. У таких пациентов определение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови не реже 1 раза в 2–3 года может иметь диагностическую ценность.

Гипоксия

Сердечно-сосудистый коллапс (шок), острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, для которых характерна гипоксемия, ассоциированы с лактатацидозом, а также могут способствовать преренальной азотемии. При возникновении вышеуказанных состояний применение метформинсодержащих препаратов (таких как препарат Глипвило Мет) следует немедленно прекратить.

Хирургические вмешательства

На время проведения хирургического вмешательства с применением общей, спинальной или эпидуральной анестезии (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) применение метформинсодержащих препаратов (таких как препарат Глипвило Мет) следует отменить.

Возобновление приема препарата возможно не ранее, чем через 48 часов после вмешательства или после восстановления перорального приема пищи и после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Печеночная недостаточность

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактатацидоз, являющийся одной из НР при применении метформина, препарат фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушением биохимических показателей функции печени.

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

При выявлении отклонения лабораторных показателей от нормы или при появлении клинических симптомов ухудшения общего состояния (особенно при нечетко выраженной и смазанной симптоматике) у пациентов с предшествующим адекватным ответом на терапию следует незамедлительно провести лабораторную диагностику для выявления кетоацидоза и (или) 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 препаратом фиксированной 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 пациентов пожилого возраста, ослабленных или истощенных пациентов, а также на фоне гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности или алкогольной интоксикации. У пациентов пожилого возраста и у лиц, получающих β-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

Снижение эффективности гипогликемических средств

При стрессе (лихорадке, травме, инфекции, хирургическом вмешательстве и т. д.), развивающемся у пациентов, получающих гипогликемические средства по стандартной схеме, возможно резкое снижение их эффективности на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость временного прекращения терапии фиксированной комбинацией вилдаглиптин + метформин и перевода пациента на инсулинотерапию. Возобновление лечения препаратом Глипвило Мет возможно после окончания острого периода.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрий».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вилдаглиптин и метформин

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз в сутки) и метформина (1000 мг 1 раз в сутки) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между ними отмечено не было. Лекарственные взаимодействия для каждого компонента препарата хорошо изучены. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин 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 P45O (CYP), а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или

индукторами Р450 (CYP), маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинически значимого взаимодействия вилдаглиптина с пероральными препаратами, наиболее часто применяемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламид, пиоглитазон, метформин) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипин, дигоксин, рамиприл, симвастатин, валсартан, варфарин), не установлено.

Метформин

Фуросемид

Увеличивает показатели максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) метформина, но не влияет на его почечный клиренс. Метформин снижает C_{max} и AUC фуросемида и 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 Глипвило Мет следует временно отменить до процедуры или на время ее проведения; возобновлять прием следует не ранее, чем через 48 часов после проведения процедуры и после получения лабораторного подтверждения стабилизации функции почек.

Препараты, снижающие клиренс метформина

Сопутствующее применение препаратов, влияющих на общие системы канальцевого транспорта, принимающие участие в почечной экскреции метформина (например, ингибиторов органического катионного транспортера-2 [OCT2]/белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов [MATE], таких как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), может приводить к повышению системной экспозиции метформина.

Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2)

Метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2. При одновременном применении с метформином:

- ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снижать гипогликемическое действие метформина;
- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличивать всасывание метформина в ЖКТ и усиливать его гипогликемическое действие;
- ингибиторы OCT2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снижать выведение метформина почками и привести 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, НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики (в особенности «петлевые»). У пациентов, получающих терапию метформинсодержащими препаратами (например, препарат Глипвило Мет) в начале терапии, а также при одновременном применении вышеуказанных 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 его гипергликемического действия. При необходимости лечения даназолом и после прекращения его приема требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин при применении в больших дозах (100 мг в сутки) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения их приема требуется коррекция дозы фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин под контролем концентрации глюкозы в крови.

Инъекционные β_2-симпатомиметики повышают гликемию вследствие стимуляции β_2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется применение инсулина. При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

Поскольку при применении метформина у пациентов с острой алкогольной интоксикацией повышается риск развития лактатацидоза (в особенности, при голодании, истощении или нарушении функции печени), при приеме комбинации вилдаглиптин + метформин следует воздерживаться от употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих этиловый спирт.

Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достаточных данных по применению фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин 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.

Лактация

Доклинические исследования показали, что вилдаглиптин + 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 нежелательных реакций у ребенка применение препарата Глипвило Мет в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Исследования влияния комбинации вилдаглиптин + метформин на фертильность у человека не проводились. В исследованиях на животных применение вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, не вызывало нарушений фертильности.

Не было отмечено отрицательного влияния на фертильность у самцов при применении метформина в дозах 600 мг/кг в сутки, что приблизительно в 3 раза превышает рекомендованную дозу для человека (при пересчете на площадь поверхности тела).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучалось. Препарат Глипвило Мет может оказывать слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При развитии головокружения на фоне применения препарата следует воздерживаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 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 (АЛТ или АСТ в 3 раза выше ВГН) составляла 0,2 % или 0,3 % соответственно (по сравнению с 0,2 % в контрольной группе). Повышение активности «печеночных» ферментов в большинстве случаев было бессимптомным, не прогрессировало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

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

Нежелательные реакции со стороны ЖКТ при применении метформина регистрировались очень часто. Частота нежелательных реакций со стороны ЖКТ на фоне комбинированной

терапии вилдаглиптином и метформина гидрохлоридом составляла 13,2 % (при применении 50 мг 1 или 2 раза в сутки). При применении монотерапии метформином – 18,1 %.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, возможные как при применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином, так и приеме монопрепаратов вилдаглиптина и метформина.

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто (≥ 1/10)
часто (≥ 1/100, но < 1/10)
нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100)
редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000)
очень редко (< 1/10 000)
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нежелательные реакции, возможные при применении комбинации вилдаглиптин + метформин

Нарушения метаболизма и питания:

часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – тремор, головная боль, головокружение;
нечасто – повышенная утомляемость.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – тошнота.

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

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

В комбинации с инсулином

В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных 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 (увеличение массы тела на +0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина; в группе плацебо изменений не отмечено).

Нежелательные реакции у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с инсулином (с метформином или без него), представлены ниже.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс;
нечасто – диарея, метеоризм.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто – гипогликемия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – озноб.

В комбинации с препаратами сульфонилмочевины

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

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

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

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

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение, тремор.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – гипогликемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – гипергидроз.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – астения.

Вилдаглиптин в монотерапии

Инфекции и инвазии:

очень редко – инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение;
нечасто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – периферические отеки.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

нечасто – запор.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

нечасто – артралгия.

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

На фоне монотерапии вилдаглиптином 50 мг 1 раз в сутки частота отмены терапии по причине нежелательных реакций составила 0,2 %, 50 мг 2 раза в сутки – 0,1 %, 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 сутки, и 0,3 % среди пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в сутки, по сравнению с 0,2 % в группах плацебо и препарата сравнения. Серьезных и тяжелых нежелательных реакций выявлено не было.

Монотерапия вилдаглиптином не оказывала влияния на массу тела.

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

Пострегистрационные исследования

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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), холецистит.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

частота неизвестна – миалгия, артралгия (в редких случаях выраженная).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

частота неизвестна – крапивница, эксфолиативное и буллезное поражения кожи, включая буллезный пемфигоид, кожный васкулит.

Метформин в монотерапии

Нарушения метаболизма и питания:

очень часто – снижение аппетита;
очень редко – лактатацидоз.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе;
часто – дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень редко – кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница).

Лабораторные и инструментальные данные:

очень редко – уменьшение всасывания витамина B_{12}, изменение показателей функции печени.

Уменьшение всасывания витамина B_{12} и снижение его концентрации в сыворотке крови на фоне применения метформина отмечалось очень редко у пациентов, получавших препарат в течение длительного времени, и, как правило, не представляло клинического значения. Следует учитывать возможность уменьшения всасывания витамина B_{12} у пациентов с мегалобластной анемией.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
Телефон: +375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»
Телефон: +7 7172 235 135
Адрес электронной почты: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://pharm.am

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий
720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
Телефон.: +996 (312) 21 92 86
Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Вилдаглиптин

Симптомы

В клинических исследования при приеме препарата в дозе 400 мг в сутки наблюдались: боль в мышцах, редко – легкая транзиторная парестезия, лихорадка, отеки и транзиторное повышение активности липазы (выше ВГН в 2 раза). При применении дозы вилдаглиптина до 600 мг в сутки возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезией и повышением концентрации креатининфосфокиназы, С-реактивного белка, миоглобина и активности АСТ. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

Лечение

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

Метформин

Наиболее эффективный метод удаления лактата и метформина – гемодиализ.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; комбинации пероральных гипогликемических средств.

Код АТХ: A10BD08.

Механизм действия

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

Вилдаглиптин, представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент ДПП-4, улучшая гликемический

контроль. Ингибирование активности ДПП-4 вызывает повышение содержания как базального, так и постпрандиального эндогенного инкретиновых гормонов: глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Метформин снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает инсулинорезистентность за счет усиления захвата и утилизации глюкозы периферическими тканями.

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

Фармакодинамические эффекты

Вилдаглиптин+метформин

Безопасность и эффективность отдельных компонентов препарата, а также одновременное их применение были изучены ранее в клинических исследованиях, где установлен дополнительный положительный эффект добавления вилдаглиптина к терапии метформином у пациентов с неадекватно контролируемым сахарным диабетом 2 типа.

В клинических исследованиях вилдаглиптин не оказывал влияния на массу тела при добавлении к метформину.

Вилдаглиптин

Применение вилдаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа приводит к быстрому и полному ингибированию активности ДПП-4, которое наблюдается на протяжении 24 часов.

Повышая концентрацию ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает увеличение чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. Применение вилдаглиптина в дозах 50 мг и 100 мг в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа вызывало значительное улучшение показателей функции β-клеток.

Степень улучшения функции β-клеток зависит от степени их исходного повреждения, так у людей без сахарного диабета (с нормальной концентрацией глюкозы в крови) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает концентрацию глюкозы в крови. Повышая концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность α-клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение повышенной концентрации глюкагона после еды, в свою очередь, вызывает снижение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентрации инкретиновых гормонов, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как во время, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в 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 сахарным диабетом 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 сахарным диабетом 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 было отмечено благоприятное влияние на метаболизм липопротеидов вне зависимости от его влияния на гликемию: снижение концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Вилдаглиптин+метформин

В исследованиях была показана биоэквивалентность по показателям AUC и C_{max} фиксированной комбинации вилдаглиптин + метформин в 3 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 комбинированного препарата. Значения C_{max} и AUC метформина в составе препарата фиксированной комбинации 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 (TC_{max}) от 2,0 до 4,0 часов. Подобные изменения C_{max} и AUC на фоне приема пищи отмечались 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 фиксированной комбинации не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

Вилдаглиптин

Абсорбция

При приеме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, а его C_{max} достигается через 1,75 часа после приема.

При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции вилдаглиптина снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19 % и увеличение времени ее достижения до 2,5 часов. Однако прием пищи не оказывает влияния на степень всасывания и AUC.

Вилдаглиптин быстро всасывается, а его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85 %. C_{max} и AUC в терапевтическом диапазоне доз увеличиваются примерно пропорционально дозе.

Распределение

Степень связывания вилдаглиптина с белками плазмы крови низкая (9,3 %). Препарат распределяется равномерно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит предположительно экстраваскулярно, объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения (Vss) составляет 71 л.

Биотрансформация

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

В исследованиях, проведенных в условиях in vivo у животных с дефицитом ДПП-4, отмечалось частичное положительное влияние данного фермента на гидролиз вилдаглиптина. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов системы цитохрома Р450. По данным исследований, проведенных в условиях in vitro, вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует изоферменты системы цитохрома CYP450.

Элиминация

После приема внутрь меченного радиоактивной меткой вилдаглиптина около 85 % дозы выводятся почками и 15 % через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23 %. При внутривенном введении у здоровых добровольцев средний T½ достигает 2 часов, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. T½ 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.

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.

Печеночная недостаточность

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.

Почечная недостаточность

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 (39 % при проведении процедуры длительностью более 3–4 часов через 4 часа после однократного приема препарата).

Лица пожилого возраста

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.

Дети

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

Метформин

Абсорбция

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 TC_{max} на 35 минут. Клиническое значение данных фактов не установлено.

Распределение

При однократном приеме внутрь в дозе 850 мг кажущийся объем распределения метформина составляет 654±358 л. Метформин практически не связывается с белками плазмы крови, в то время как производные сульфонилмочевины связываются с ними более чем на 90 %. Метформин проникает в эритроциты (вероятно усиление этого процесса со временем). При применении метформина по стандартной схеме (стандартные доза и частота приема) равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 24–48 часов и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических исследований C_{max} метформина в плазме крови не превышала 5 мкг/мл (даже при приеме максимальных доз).

Биотрансформация

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

Элиминация

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 часов; при этом T½ из крови составляет около 6,2 часов. T½ метформина из

крови составляет около 17,6 часов, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Пол

У пациентов мужского и женского пола с сахарным диабетом 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 сахарным диабетом 2 типа.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени изучение фармакокинетических особенностей метформина не проводилось.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (оцениваемой по КК) T½ метформина увеличивается, а его почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК.

Лица пожилого возраста

Имеются ограниченные данные фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев в возрасте ≥ 65 лет, согласно которым отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение T½ и C_{max} по сравнению с более молодыми добровольцами. Предполагается, что эти особенности фармакокинетики метформина у лиц старше 65 лет прежде всего связаны с изменением функции почек, в связи с этим у пациентов старше 80 лет применение комбинации вилдаглиптин + метформин возможно только при нормальном КК.

Этническая принадлежность

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.

Дети

Фармакокинетика метформина у детей в возрасте ≥ 10 лет не изучалась.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гидроксипропилцеллюлоза
Маннитол
Натрия стеарилфумарат
Магния стеарат
Оболочка пленочная
Смесь для пленочного покрытия:
- гипромеллоза-2910 (6сР)
- титана диоксид (Е171)
- тальк

- пропиленгликоль

Железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальном блистере для защиты от влаги.

Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1, 3, 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Мультиупаковка: по 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. По 2 пачки картонных помещают в пачку картонную или по 3 пачки картонные скрепляют при помощи ленты из полиэтилена и помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения
АО «КРКА, д.д., Ново место»
Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место
Телефон: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь
Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315
Телефон: 8 740 740 9230
Факс: 8 740 740 9230
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: +7 (727) 311 08 09
Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения
Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения
0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103
Телефон: +374 11 560011
Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика
Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Телефон: +996 (312) 66 22 50
Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002456)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Глипвило Мет доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).