

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГАЛЬВУС®

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гальвус®, таблетки 50 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вилдаглиптин;
1 таблетка содержит вилдаглиптина 50 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки 50 мг.

Круглые плоские таблетки со скошенными краями, от белого до светло-желтоватого цвета, с оттиском «NVR» на одной стороне и «FB» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Гальвус показан для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых:

В качестве монотерапии:

- для пациентов, у которых диета и физическая нагрузка не привели к адекватному контролю глюкозы в крови, а метформин не подходит из-за противопоказаний или непереносимости.

В качестве двойной терапии в комбинации:

- с метформином, для пациентов, у которых максимальная переносимая доза при монотерапии метформином не привела к адекватному гликемическому контролю;

- с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) для пациентов, у которых максимальная переносимая доза при монотерапии ПСМ не привела к адекватному гликемическому контролю и для которых метформин не подходит из-за противопоказаний или непереносимости;

- с тиазолидиндионом, для пациентов с недостаточным гликемическим контролем, и для которых приемлемо применение тиазолидиндиона.

В качестве тройной терапии в комбинации:

- с ПСМ и метформином, если диета, физическая нагрузка плюс двойная терапия этими препаратами не показали адекватного гликемического контроля.

Гальвус также показан для применения в комбинации с инсулином (с метформином или без него), если диета, физическая нагрузка и стабильная доза инсулина не привели к адекватному гликемическому контролю.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые пациенты

При применении в качестве монотерапии, в комбинации с метформином, в комбинации с тиазолидиндионом, в комбинации с метформином и ПСМ или в комбинации с инсулином (с метформином или без него) рекомендованная суточная доза вилдаглиптина составляет 100 мг, которую делят на два приема по 50 мг утром и вечером.

При применении в двойной комбинации с ПСМ рекомендованная доза вилдаглиптина составляет 50 мг утром. Для пациентов этой популяции 100 мг/день вилдаглиптина не более эффективны, чем 50 мг вилдаглиптина раз в день.

При применении в двойной комбинации с ПСМ можно рассмотреть возможность применения более низкой дозы ПСМ, чтобы снизить риск гипогликемии.

Дозы выше 100 мг применять не рекомендуется.

Если доза Гальвуса пропущена, ее следует принять, как можно быстрее. В тот же день не следует принимать двойную дозу.

Безопасность и эффективность вилдаглиптина в тройной терапии в комбинации с метформином и тиазолидиндионом не установлена.

Дозирование у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с легкими нарушениями функции почек нет необходимости в регулировании дозы (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин). Для пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности (ESRD) рекомендованная доза Гальвуса составляет 50 мг раз в день.

Пациенты с нарушением функции печени

Гальвус не рекомендуется для пациентов с нарушениями функции печени, включая пациентов, у которых до лечения уровень АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышал верхнюю границу нормы.

Дозировка у детей

Гальвус не рекомендуется применять детям и подросткам (до 18 лет). Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков (до 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Для пациентов пожилого возраста нет необходимости в корректировке дозы.

Способ применения

Для приема внутрь.

Независимо от приема пищи. Доза 50 мг принимается утром. Доза 100 мг делится на два приема – по 50 мг утром и вечером.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к вилдаглиптину или к любому вспомогательному веществу;
- Детский возраст.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие особенности

Гальвус не является заменителем инсулина для инсулинозависимых пациентов. Препарат не следует применять для лечения диабетического кетоацидоза у пациентов с диабетом 1 типа.

Нарушения функции почек

Опыт применения у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек, находящихся на гемодиализе, ограничен. Поэтому у таких пациентов Гальвус следует использовать с осторожностью.

Нарушения функции печени

Гальвус не рекомендован для применения у пациентов с нарушениями функции печени, в том числе у пациентов, у которых до лечения уровень АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышал верхнюю границу нормы.

Контроль уровней ферментов печени

Отмечены редкие случаи нарушения функции печени (включая гепатит). В этих случаях, в целом, состояние пациента бессимптомное без клинических последствий, а показатели функции печени (ТФП) нормализуются после прекращения лечения. Перед началом лечения Гальвусом следует провести тесты ТФП, чтобы установить исходные показатели. Мониторинг ТФП необходимо проводить каждые три месяца в первый год лечения Гальвусом, а после этого – периодически. Пациентам, у которых повысилась активность трансаминаз, необходимо провести повторное исследование функции печени для подтверждения результатов, а затем часто выполнять исследование ТФП до нормализации показателей. Если продолжается повышение уровней АЛТ или АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, рекомендуется отменять терапию Гальвусом. Пациенты, у которых появилась желтуха или другие признаки нарушения функции печени, должны прекратить прием Гальвуса. После нормализации ТФП лечение вилдаглиптином не следует возобновлять.

Сердечная недостаточность

Клиническое исследование вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функционального класса (ФК) I - 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.

Заболевания кожи

В неклинических токсикологических исследованиях (раздел 5.3) у обезьян отмечены поражения кожи на конечностях, включая образование волдырей и язв. Хотя в клинических испытаниях не наблюдалось повышение частоты поражений кожи, опыт применения у пациентов с диабетическими кожными осложнениями ограничен. Более того, в постмаркетинговых сообщениях отмечали поражения кожи с волдырями и шелушением. Поэтому при обычных наблюдениях за диабетическими пациентами рекомендуется мониторинг кожных поражений, таких как образование волдырей и язв.

Панкреатит

При постмаркетинговом наблюдении были спонтанные сообщения о панкреатите как побочной реакции. Пациентов следует информировать о характерных симптомах острого панкреатита.

После прекращения приема вилдаглиптина панкреатит проходит. При появлении симптомов панкреатита прием вилдаглиптина и других препаратов с этим ожидаемым побочным эффектом следует прекратить.

При подозрении на панкреатит терапию вилдаглиптином следует прекратить; Если подтвержден острый панкреатит, возобновлять терапию вилдаглиптином не рекомендуется. Необходимо соблюдать осторожность при применении у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

Гипогликемия

Известно, что препараты сульфонилмочевины (ПСМ) вызывают гипогликемию. Риск гипогликемии существует и для пациентов, которые принимают вилдаглиптин в комбинации с ПСМ. Для снижения риска гипогликемии можно предусмотреть использование низкой дозы ПСМ.

Другие особенности

В состав препарата Гальвус входит лактоза. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями - непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы и галактозы не следует применять Гальвус.

В препарате Гальвус содержится 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть он практически «не содержит натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом фермента цитохрома Р (СУР) 450, не ингибирует и не индуцирует ферменты СУР 450, маловероятно его взаимодействие с активными субстанциями, являющимися субстратами, ингибиторами или индукторами этих ферментов.

Комбинация с пиоглитазоном, метформином и глибуридом

Результаты исследований этих оральных антидиабетических препаратов не показали клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

Дигоксин (субстрат Pgp), варфарин (субстрат СУР2С9)

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий. Однако для целевой популяции такие данные отсутствуют.

Комбинация с амлодипином, рамиприлом, симвастатином или валсартаном

Для амлодипина, рамиприла, симвастатина и валсартана проведены исследования лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев. В этих исследованиях не выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий при совместном введении с вилдаглиптином.

Как и для других оральных антидиабетических продуктов, определенные активные субстанции (включая тиазиды, кортикостероиды, тиреоидные агенты и симпатомиметики) могут снижать гипогликемический эффект вилдаглиптина.

Сочетание с ингибиторами АПФ

У пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться повышенный риск развития ангионевротического отека.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

На сегодня нет достаточных данных о применении вилдаглиптина у беременных женщин. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность в высоких дозах. Потенциальный риск для человека неизвестен. В связи с отсутствием данных о влиянии препарата на людей, Гальвус не следует применять во время беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли вилдаглиптин в грудное молоко у человека, поэтому Гальвус не следует назначать женщинам в период грудного вскармливания.

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

4.8 Нежелательные реакции

Данные по безопасности были получены от в общей сложности 5451 пациентов, получавших вилдаглиптин в суточной дозе 100 мг (50 мг два раза в сутки) в рамках двойных - слепых плацебо - контролируемых испытаний продолжительностью не менее 12 недель.

Из них 4622 пациента получали вилдаглиптин в виде монотерапии, а 829 пациентов получали плацебо.

Большинство побочных реакций, возникавших при приеме препарата Гальвус, были легкой степени тяжести и временными, а также такими, которые не требуют прекращения лечения. Никакой связи между нежелательными реакциями и возрастом, этнической принадлежностью, продолжительностью воздействия или суточной дозой обнаружено не было. О гипогликемии сообщалось у пациентов, получавших вилдаглиптин одновременно с сульфонилмочевинной и инсулином. Риск острого панкреатита отмечался в связи с применением вилдаглиптина (см. раздел Меры предосторожности).

Побочные реакции, наблюдавшиеся в двойных - слепых исследованиях у пациентов, принимавших препарат Гальвус в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии, указаны ниже в порядке снижения частоты. Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 1 Нежелательные реакции, зафиксированные у пациентов, получавших вилдаглиптин в качестве монотерапии или дополнительной терапии в контролируемых клинических исследованиях и в рамках пост-регистрационного опыта применения

Системно-органный класс – нежелательная реакция	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Назофарингит	Очень часто
Инфекция верхних дыхательных путей	Часто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Гипогликемия	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головокружение	Часто
Головная боль	Часто
Тремор	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечеткость зрения	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Запор	Часто
Тошнота	Часто
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Часто
Диарея	Часто
Боль в области живота, включая верхний отдел ЖКТ	Часто
Рвота	Часто
Метеоризм	Нечасто
Панкреатит	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Гепатит	Частота неизвестна*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Гипергидроз	Часто
Сыпь	Часто
Зуд	Часто
Дерматит	Часто
Крапивница	Нечасто
Экссфолиативные и буллезные поражения кожи, включая буллезный пемфигоид	Частота неизвестна*
Кожный васкулит	Частота неизвестна*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей	
Артралгия	Часто
Миалгия	Часто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Эректильная дисфункция	Нечасто

Общие нарушения и реакции в месте введения	
Астения	Часто
Периферический отек	Часто
Утомляемость	Нечасто
Озноб	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	
Отклонение от нормы функциональных проб печени	Нечасто
Увеличение массы тела	Нечасто
* На основе опыта пострегистрационного применения	

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушение функции печени

Сообщалось о редких случаях нарушения функции печени (включая гепатит). В этих случаях пациенты обычно не имели симптомов и клинических последствий, и функция печени вернулась к норме после отмены лечения. В данных из контролируемых испытаний с монотерапией и дополнительной терапией продолжительностью до 24 недель частота повышения уровня АЛТ или АСТ в ≥ 3 раз выше ВГН (классифицируется как повышение, наблюдавшееся не менее чем при 2 измерениях подряд или в день последнего посещения в период лечения) составляла 0,2 %, 0,3 % и 0,2 % для групп приема вилдаглиптина 50 мг один раз в сутки, вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки и всех препаратов сравнения соответственно. Такое повышение уровня трансаминаз обычно не имело симптомов, не прогрессировало и не было связано с холестаазом или желтухой.

Ангионевротический отек

Сообщалось о редких случаях развития ангионевротического отека при применении вилдаглиптина с той же частотой, что и в контрольной группе. Большая часть явлений отмечалась в том случае, если вилдаглиптин применяли в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-ингибитор). Большинство явлений имели легкую степень тяжести и исчезали при продолжении лечения вилдаглиптином.

Гипогликемия

Гипогликемия развивалась нечасто при применении вилдаглиптина (0,4 %) в качестве монотерапии в сравнительных контролируемых исследованиях монотерапии и препаратом сравнения или плацебо (0,2 %). О тяжелых или серьезных случаях гипогликемии не сообщалось. При применении препарата как дополнения к метформину гипогликемия развивалась у 1 % пациентов при лечении вилдаглиптином и у 0,4 % пациентов при лечении плацебо. При добавлении пиоглитазона гипогликемия отмечалась у 0,6 % пациентов при лечении вилдаглиптином и у 1,9 % пациентов при лечении плацебо. При добавлении сульфонилмочевины гипогликемия отмечалась у 1,2 % пациентов при лечении вилдаглиптином и у 0,6 % пациентов при лечении плацебо. При добавлении сульфонилмочевины и метформина гипогликемия отмечалась у 5,1 % пациентов при лечении вилдаглиптином и у 1,9 % пациентов при лечении плацебо. Среди пациентов, принимавших вилдаглиптин в комбинации с инсулином, частота гипогликемии составляла 14 % в группе приема вилдаглиптина и 16 % в группе приема плацебо.

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.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

Республика Армения

0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

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

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

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

Сайт: www.pharm.am.

4.9 Передозировка

Информация касательно передозировки вилдаглиптином ограничена.

Симптомы

Информация о возможных симптомах передозировки основана на результатах исследования толерантности при повышении дозы у здоровых испытуемых, которые получали Гальвус в течение 10 дней. При 400 мг было 3 случая мышечных болей и отдельные случаи слабой и транзиторной парестезии, повышения температуры, отеков и транзиторного повышения уровней липазы. При 600 мг у одного испытуемого был отек ног и рук и избыточное повышение уровня креатининфосфокиназы (КФК), аспартат аминотрансферазы (АСТ), С-реактивного белка и миоглобина. При этой дозе еще у трех испытуемых отек ног и рук в двух случаях сопровождался парестезией. Все симптомы и аномалии лабораторных показателей устранялись после прекращения приема препарата.

Лечение

При передозировке рекомендуется поддерживающее лечение. Вилдаглиптин не выводится гемодиализом, однако основной гидролизный метаболит (LAY151) может быть удален с помощью диализа.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Препараты для лечения сахарного диабета. Пероральные гипогликемические препараты. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Код АТС: A10B H02.

5.1.1 Механизм действия

Вилдаглиптин относится к классу веществ, которые усиливают работу бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, является мощным и селективным ингибитором дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4), который улучшает гликемический контроль. Применение вилдаглиптина приводит к быстрому и полному прекращению активности DPP-4. У пациентов с диабетом 2 типа прием вилдаглиптина приостанавливает активность фермента DPP-4 за 24 часа.

5.1.2 Фармакодинамические эффекты

Ингибирование вилдаглиптином DPP-4 вызывает повышение эндогенного уровня гормонов инкретина ГПП-1 (глюкагонподобный пептид 1) и ГИП (глюкозозависимый инсулиотропный пептид) натощак и после приема пищи.

Путем повышения эндогенных уровней этих гормонов вилдаглиптин улучшает чувствительность бета-клеток к глюкозе, что приводит к усилению секреции глюкозозависимого инсулина. Лечение пациентов с диабетом 2 типа препаратом в дозах от 50 до 100 мг в сутки существенно улучшает маркеры функции бета-клеток включая модельную оценку гомеостаза-бета (НОМА-β), отношение проинсулина к инсулину и показатели восприимчивости бета-клеток на основе многократно производимого теста толерантности к пище. Степень улучшения функции бета-клеток зависит от исходной степени тяжести заболевания; у пациентов, не больных диабетом (с нормальным уровнем глюкозы в крови), вилдаглиптин не вызывает стимуляции секреции инсулина или снижение уровней глюкозы.

Путем повышения эндогенных уровней ГПП-1 вилдаглиптин усиливает чувствительность альфа-клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции глюкагона. Снижение избыточного уровня глюкагона во время приема пищи приводит к уменьшению резистентности к инсулину. Значительный рост соотношения инсулин-глюкагон на фоне гипогликемии, вызванной повышенными уровнями гормона инкретина, приводит к снижению продукции глюкозы печенью натощак и после приема пищи, что вызывает снижение гликемии.

Известное влияние повышенного уровня ГПП-1, заключающееся в продлении эвакуации содержимого желудка, не наблюдается при лечении вилдаглиптином.

5.1.3 Клиническая эффективность

Более 15000 пациентов с диабетом 2 типа приняли участие в двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях продолжительностью до более 2 лет включительно. В рамках данных исследований более 9000 пациентов получали вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки, 50 мг два раза в сутки или 100 мг один раз в сутки. Более 5000 пациентов мужского пола и более 4000 пациентов женского пола получали вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки или 100 мг в сутки. Возраст более 1900 пациентов, получавших вилдаглиптин в дозах 50 мг один раз в сутки или 100 мг в сутки, составлял ≥ 65 лет. В рамках данных исследований вилдаглиптин назначался в виде монотерапии пациентам с диабетом 2 типа, ранее не получавшим лекарственной терапии, либо в комбинации пациентам, у которых достаточный гликемический контроль не достигался при использовании других противодиабетических лекарственных средств.

В целом вилдаглиптин улучшал гликемический контроль при назначении в качестве монотерапии или при использовании в комбинации с метформином, ПСМ и тиазолидиндионом, что подтверждалось клинически значимым снижением показателей гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в конечной точке исследования по сравнению с показателями на момент начала исследования (см. таблицу 2).

В рамках клинических испытаний величина снижения показателей HbA_{1c} при применении вилдаглиптина была более значимой у пациентов с более высокими показателями HbA_{1c} на момент начала исследования.

В рамках 52-недельного двойного слепого контролируемого испытания вилдаглиптин (50 мг два раза в сутки) снижал показатель HbA_{1c} на момент начала исследования на 1 % по сравнению с 1,6 % для метформина (изменение дозы до 2 г/сутки); статистическая не меньшая эффективность не наблюдалась. У пациентов, получавших вилдаглиптин, была зарегистрирована значимо более низкая частота возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентами, получавшими метформин.

В рамках 24-недельного двойного слепого контролируемого испытания выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) и розиглитазона (в дозе 8 мг один

раз в сутки). Среднее снижение составило 1,20 % при приеме вилдаглиптина и 1,48 % при приеме розиглитазона у пациентов со средним показателем HbA_{1c} на момент начала исследования, равного 8,7 %. У пациентов, получавших розиглитазон, наблюдалось среднее повышение массы тела (+1,6 кг), тогда как у пациентов, получавших вилдаглиптин, повышения массы тела не наблюдалось (-0,3 кг). Частота возникновения периферических отеков в группе вилдаглиптина была ниже, чем в группе розиглитазона (2,1 % по сравнению с 4,1 % соответственно).

В рамках двухгодичного клинического испытания выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) и гликлазида (в дозе до 320 мг/сутки включительно). Через два года среднее снижение HbA_{1c} составило 0,5 % для вилдаглиптина и 0,6 % для гликлазида по сравнению со средним показателем HbA_{1c}, на момент начала исследования, составлявшим 8,6 %. Статистическая не меньшая эффективность достигнута не было. Вилдаглиптин был связан с возникновением меньшего числа случаев гипогликемии (0,7 %), чем гликлазид (1,7 %).

В рамках 24-недельного исследования выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) и пиоглитазона (в дозе 30 мг один раз в сутки) среди пациентов, у которых достаточный гликемический контроль при использовании метформина не достигался (средняя суточная доза: 2020 мг). Среднее снижение показателей HbA_{1c} по сравнению с показателем на момент начала исследования, равным 8,4 %, составило 0,9 % при добавлении вилдаглиптина к метформину и 1,0 % при добавлении пиоглитазона к метформину. У пациентов, получавших пиоглитазон в сочетании с метформином, наблюдалось среднее повышение массы тела, равное 1,9 кг, по сравнению с повышением, равным 0,3 кг, у пациентов, получавших вилдаглиптин в сочетании с метформином.

В рамках двухгодичного клинического испытания выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг дважды в сутки) и глимепирида (в дозе до 6 мг/сутки включительно – средняя доза через 2 года составила 4,6 мг) у пациентов, получавших метформин (средняя суточная доза: 1894 мг). Через 1 год среднее снижение показателей HbA_{1c} составило 0,4 % при добавлении вилдаглиптина к метформину и 0,5 % при добавлении глимепирида к метформину по сравнению со средним показателем HbA_{1c} на момент начала исследования, равным 7,3 %. Изменение массы тела при приеме вилдаглиптина составило -0,2 кг по сравнению с +1,6 кг при приеме глимепирида. Частота возникновения гипогликемии в группе вилдаглиптина (1,7 %), была значимо более низкой, чем в группе глимепирида (16,2 %). В конечной точке исследования (2 года) показатели HbA_{1c} в обеих группах были сходны с показателями на момент начала исследования, тогда как изменения массы тела и различия в части частоты возникновения гипогликемии сохранились.

В рамках 52-недельного исследования выполняли сравнение вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) и гликлазида (средняя суточная доза: 229,5 мг) среди пациентов, у которых достаточный гликемический контроль при использовании метформина не достигался (доза метформина на момент начала исследования: 1928 мг/сутки). Через 1 год среднее снижение показателя HbA_{1c} составило 0,81 % при добавлении вилдаглиптина к метформину (средний показатель HbA_{1c} на момент начала исследования 8,4 %) и 0,85 % при добавлении гликлазида к метформину (средний показатель HbA_{1c} на момент начала исследования 8,5 %); была достигнута статистическая не меньшая эффективность (95%-ный ДИ 0,11-0,20). Изменение массы тела при приеме вилдаглиптина составило +0,1 кг по сравнению с повышением массы тела на 1,4 кг при приеме гликлазида.

В рамках 24-недельного испытания оценивалась эффективность фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина (с постепенным подбором дозы до 50 мг/500 мг два раза в сутки или 50 мг/1000 мг два раза в сутки), в качестве начальной терапии у пациентов, ранее не получавших лекарственной терапии. Терапия вилдаглиптином/метформином в дозе 50 мг/1000 мг два раза в сутки приводила к снижению показателей HbA_{1c} на 1,82 %, терапия вилдаглиптином/метформином в дозе 50 мг/500 мг два раза в сутки – на 1,61 %, терапия метформином в дозе 1000 мг два раза в сутки – на

1,36 %, а терапия вилдаглиптином в дозе 50 мг два раза в сутки – на 1,09 % по сравнению со средним показателем HbA_{1c} на момент начала исследования, составлявшим 8,6 %. Снижение показателей HbA_{1c}, наблюдавшееся у пациентов с показателями на момент начала исследования $\geq 10,0$ %, было более высоким.

Было проведено 24-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффекта терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо у 515 пациентов с диабетом 2 типа и умеренной почечной недостаточностью (N = 294) или тяжелой почечной недостаточностью (N = 221). 68,8 % и 80,5 % пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью соответственно на момент начала исследования получали инсулин (средняя суточная доза 56 единиц и 51,6 единицы соответственно). У пациентов с умеренной почечной недостаточностью терапия вилдаглиптином приводила к значимому снижению показателей HbA_{1c} по сравнению с плацебо (различие -0,53 %) относительно среднего показателя на момент начала исследования, составлявшего 7,9 %. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью терапия вилдаглиптином приводила к значимому снижению показателей HbA_{1c} по сравнению с плацебо (различие -0,56 %) относительно среднего показателя на момент начала исследования, составлявшего 7,7 %.

Было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 318 пациентов для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) в комбинации с метформином (в дозе ≥ 1500 мг в сутки) и глимепиридом (в дозе ≥ 4 мг в сутки). Терапия вилдаглиптином в комбинации с метформином и глимепиридом приводила к значимому снижению показателей HbA_{1c} по сравнению с плацебо. Среднее снижение показателя HbA_{1c}, скорректированное по плацебо, по сравнению со средним показателем HbA_{1c} на момент начала исследования, равным 8,8 %, составило 0,76 %.

Было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 449 пациентов для оценки эффективности и безопасности вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) в сочетании со стабильной дозой базального или комбинированного инсулина (средняя суточная доза 41 единица) на фоне сопутствующей терапии метформином (N = 276) или без таковой (N = 173). Терапия вилдаглиптином в комбинации с инсулином приводила к значимому снижению показателей HbA_{1c} по сравнению с плацебо. В общей совокупности пациентов среднее снижение показателя HbA_{1c}, скорректированное по плацебо, по сравнению со средним показателем HbA_{1c} на момент начала исследования, равным 8,8 %, составило 0,72 %. В подгруппах, получавших инсулин на фоне сопутствующей терапии метформином или без таковой, среднее снижение показателя HbA_{1c}, скорректированное по плацебо, составило 0,63 % и 0,84 % соответственно. Частота возникновения гипогликемии в общей совокупности пациентов составила 8,4 % и 7,2 % в группах вилдаглиптина и плацебо, соответственно. У пациентов, получавших вилдаглиптин, повышения массы тела не наблюдалось (+0,2 кг), тогда как у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение массы тела (-0,7 кг).

В рамках другого 24-недельного исследования с участием пациентов на более поздних стадиях диабета 2 типа, у которых достаточный гликемический контроль при использовании инсулина (короткого и длительного действия, средняя доза инсулина 80 МЕ/сутки) не достигался, среднее снижение показателя HbA_{1c} при добавлении вилдаглиптина (в дозе 50 мг два раза в сутки) к инсулину было статистически значимо более высоким, чем в группе плацебо и инсулина (0,5 % по сравнению с 0,2 %). Частота возникновения гипогликемии в группе вилдаглиптина была ниже, чем в группе плацебо (22,9 % по сравнению с 29,6 %).

Было проведено 52-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование у пациентов с диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью (ФК I-III по классификации NYHA) для оценки воздействия вилдаглиптина в дозе 50 мг два раза в сутки (N = 128) по сравнению с плацебо (N = 126) на фракцию выброса левого

желудочка (ФВЛЖ). Терапия вилдаглиптином не была связана с изменением функции левого желудочка или обострением ранее существовавшей ХСН. Подтвержденные нежелательные явления со стороны сердечнососудистой системы в целом были распределены равномерно. У пациентов с ХСН ФК III по классификации NYHA, получавших вилдаглиптин, наблюдалось больше нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с плацебо. Однако имелся дисбаланс, т.к. риск развития сердечнососудистых заболеваний на момент начала исследования свидетельствовал о преимуществе плацебо, а количество нежелательных явлений было низким, что не позволяло сделать однозначные выводы. На 16 неделе терапия вилдаглиптином приводила к значимому снижению показателей HbA_{1c} по сравнению с плацебо (различие 0,6 %) относительно среднего показателя на момент начала исследования, составлявшего 7,8 %. В подгруппе пациентов с ХСН ФК III по классификации NYHA снижение показателей HbA_{1c} по сравнению с плацебо было меньшим (различие 0,3 %), но данное заключение ограничивается небольшим количеством пациентов (n = 44). Частота возникновения гипогликемии в общей совокупности пациентов составила 4,7 % и 5,6 % в группах вилдаглиптина и плацебо, соответственно.

Риск развития сердечнососудистых заболеваний

Был проведен метаанализ независимо и проспективно подтвержденных случаев нежелательных явлений со стороны сердечнососудистой системы, наблюдавшихся в рамках 37 клинических исследований монотерапии и комбинированной терапии фазы III и IV продолжительностью до более 2 лет включительно (средний период применения 50 недель для вилдаглиптина и 49 недель для препаратов сравнения), результаты которого демонстрируют, что терапия вилдаглиптином не была связана с повышением риска развития сердечнососудистых заболеваний по сравнению с препаратами сравнения. Составная конечная точка подтвержденных серьезных нежелательных явлений со стороны сердечнососудистой системы (MACE), включая острый инфаркт миокарда, инсульт или смерть по причине сердечнососудистой патологии, для вилдаглиптина была схожа с таковой для сочетания активных препаратов сравнения и плацебо (отношение рисов Мантеля-Хенселя (M-H RR) 0,82 (95%-ный ДИ 0,61-1,11)). MACE развились у 83 из 9599 (0,86 %) пациентов, получавших вилдаглиптин, и у 85 из 7102 (1,20 %) пациентов, получавших препарат сравнения. Результаты оценки каждого отдельного компонента MACE не выявили повышения риска (сходное значение M-H RR). Подтвержденные случаи сердечной недостаточности, определяемые как сердечная недостаточность, требующая госпитализации, или впервые выявленная сердечная недостаточность, были зарегистрированы у 41 (0,43 %) пациента, получавшего вилдаглиптин, и у 32 (0,45 %) пациентов, получавших препарат сравнения, при M-H RR, равном 1,08 (95%-ный ДИ 0,68-1,70).

Таблица 2 Ключевые показатели эффективности вилдаглиптина в рамках плацебо-контролируемых испытаний монотерапии и исследований вспомогательной/комбинированной терапии (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению для оценки первичной конечной точки эффективности)

Плацебо-контролируемые исследования монотерапии	Средний показатель HbA _{1c} на момент начала исследования (%)	Среднее изменение показателя HbA _{1c} (%) на 24 неделе по сравнению с моментом начала исследования	Среднее изменение показателя HbA _{1c} (%) на 24 неделе, скорректированное по плацебо (95%-ный ДИ)
Исследование 2301: вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки (N = 90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Исследование 2384: вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки (N = 79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 для сравнения с плацебо			
Исследования вспомогательной/комбинированной терапии			
Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки и метформин (N = 143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки и глимепирид (N = 132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки и пиоглитазон (N = 136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин в дозе 50 мг два раза в сутки, метформин и глимепирид (N = 152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 для сравнения с плацебо и препаратом сравнения			

Педиатрическая популяция

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от права требовать исполнения обязательства по предоставлению результатов исследований вилдаглиптина во всех подгруппах педиатрической популяции с сахарным диабетом 2 типа.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После орального введения натощак вилдаглиптин быстро всасывается и пиковые концентрации в плазме наблюдаются к 1,7 часа. Введение вместе с пищей слегка задерживает достижение пиковых концентраций в плазме (до 2,5 час), но не изменяет общую экспозицию (AUC). Введение вилдаглиптина с пищей снижает C_{max} на 19 %. Однако величина изменений не является клинически значимой, поэтому Гальвус можно принимать вместе с пищей или без нее. Абсолютная биодоступность составляет 85 %.

Распределение

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы низкое (9,3 %), и вилдаглиптин в равной степени распределяется между плазмой и красными кровяными клетками. После внутривенного введения средний объем распределения вилдаглиптина в равновесном состоянии составляет 71 л, что указывает на экстраваскулярное распределение.

Метаболизм

Метаболизм является основным путем выведения вилдаглиптина у людей, составляя 69 %

дозы. Основным метаболитом LAY151 является фармакологически неактивным продуктом гидролиза цианового фрагмента, составляя 57 % дозы, за ним следуют глюкуроновый (BQS867) и амидный продукты гидролиза (4 % дозы). Данные *in vitro* в микросомах почек человека указывают, что почки могут быть одним из основных органов, участвующих в гидролизе вилдаглиптина до его основного неактивного метаболита, LAY151. DPP-4 частично участвует в гидролизе вилдаглиптина, что установлено в исследовании *in vivo* у крыс с дефицитом DPP-4. Вилдаглиптин в количественной степени не метаболизируется ферментами цитохрома P450. Соответственно, маловероятно влияние на метаболический клиренс вилдаглиптина препаратов, являющихся ингибиторами и/или индукторами ферментов цитохрома P450. Поэтому маловероятно и влияние вилдаглиптина на метаболический клиренс совместно принимаемых препаратов, которые метаболизируются с участием CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Выведение

После приема внутрь [¹⁴C]-вилдаглиптина около 85 % дозы выводилось с мочой, 15 % - с калом. Почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина после приема внутрь составляет 23 % дозы. После внутривенного введения здоровым субъектам общие клиренс плазмы и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 л/час и 13 л/час, соответственно. После внутривенного введения средний период полувыведения составляет около 2 часов. После приема внутрь период полувыведения составляет около 3 часов.

Линейность/нелинейность

В диапазоне терапевтических доз C_{max} и AUC возрастают приблизительно пропорционально дозе.

Характеристики для особых групп пациентов

Пол

Не наблюдалось клинически значимых отличий фармакокинетики вилдаглиптина между субъектами мужского и женского пола с различным диапазоном возраста и индекса массы тела. Пол не влияет на ингибирование DPP-4 вилдаглиптином.

Пожилые пациенты

У здоровых пожилых субъектов (≥ 70 лет) общая экспозиция вилдаглиптина (100 мг/день) возрастала на 32 %, при 18 % повышении C_{max} в плазме, по сравнению с более молодыми здоровыми субъектами (от 18 до 40 лет). Считается, что эти изменения не являются клинически значимыми. Возраст не влияет на ингибирование DPP-4 вилдаглиптином.

Нарушения функции печени

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику вилдаглиптина было изучено у пациентов со слабыми, умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени на основе шкалы Чайлд-Пью (диапазон от 6 для слабого до 12 у тяжелого), по сравнению с субъектами с нормальной функцией печени. Экспозиция вилдаглиптина после единичного дозирования снижалась у субъектов со слабыми и умеренными нарушениями (20 % и 8 %, соответственно), тогда как экспозиция к вилдаглиптину у пациентов с серьезными нарушениями возрастала на 22 %. Максимальное изменение (повышение или снижение) экспозиции составляет около 30 %, что не рассматривается как клинически значимое. Отсутствует корреляция между уровнем нарушения функции печени и изменением экспозиции к вилдаглиптину.

Нарушения функции почек

Было проведено открытое исследование для оценки низкой терапевтической дозы вилдаглиптина при повторном введении (50 мг раз в день) у пациентов с нарушениями функции почек разной степени, определенными по клиренсу креатинина, в сравнении со здоровыми контрольными субъектами.

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.

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

Этнические группы

Ограниченные данные подтверждают, что этническая принадлежность не влияет на фармакокинетику вилдаглиптина.

5.3 Данные доклинической безопасности

Задержки внутрисердечной импульсной проводимости наблюдались у собак при введении неэффективной дозы 15 мг/кг (7-кратное воздействие на человека на основе St_{max}).

Накопление пенистых альвеолярных макрофагов в легком наблюдалось у крыс и мышей. Неэффективная доза у крыс составляла 25 мг/кг (5-кратное воздействие на человека на основе AUC) и на мышях 750 мг/кг (142-кратное воздействие на человека).

У собак наблюдались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности, мягкие фекалии, слизистые фекалии, диарея и, в более высоких дозах, фекальная кровь. Уровень отсутствия эффекта не был установлен.

Вилдаглиптин не был мутагенным в обычных тестах на генотоксичность *in vitro* и *in vivo*.

Исследование фертильности и раннего эмбрионального развития на крысах не выявило признаков нарушения фертильности, репродуктивной способности или раннего эмбрионального развития из-за вилдаглиптина. Эмбриофетальная токсичность оценивалась у крыс и кроликов. Повышенная частота случаев появления волнистых ребер наблюдалась у крыс в комбинации со сниженными показателями массы тела матери при введении неэффективной дозы 75 мг/кг (10-кратное воздействие на человека). У кроликов снижение массы плода и нарушения развития скелета, свидетельствовавшие о задержке развития, отмечались только при наличии тяжелой материнской токсичности, при введении неэффективной дозы 50 мг/кг (9-кратное воздействие на человека). У крыс было проведено предродовое и послеродовое исследование развития. Признаки материнской токсичности были обнаружены в дозе ≥ 150 мг/кг и включали в себя переходное снижение массы тела и снижение двигательной активности в поколении F1.

Двухлетнее исследование канцерогенности проводилось на крысах при пероральных дозах до 900 мг/кг (приблизительно 200-кратное воздействие на человека при максимальной рекомендуемой дозе). Увеличения частоты опухолей, связанных с вилдаглиптином, не наблюдалось. Еще одно двухлетнее исследование канцерогенности проводилось на мышях при пероральных дозах до 1000 мг/кг. Увеличение заболеваемости аденокарциномами молочных желез и гемангиосаркомы наблюдалось при введении неэффективной дозы 500 мг/кг (59-кратное воздействие на человека) и 100 мг/кг (16-кратное воздействие на человека) соответственно. Рост частоты этих опухолей у мышей не представляет существенного риска для человека из-за отсутствия генотоксичности вилдаглиптина и его основного метаболита, появления опухолей только у одного вида и высокой степени воздействия, при которой наблюдались опухоли.

В 13-недельном токсикологическом исследовании на обезьянах циномольтус были зафиксированы поражения кожи в дозах ≥ 5 мг/кг/сут. Они последовательно располагались на конечностях (руки, ноги, уши и хвост). В дозе 5 мг/кг/сут (приблизительно эквивалентно воздействию AUC для человека в дозе 100 мг) наблюдались только волдыри. Несмотря на продолжающееся лечение, они были обратимыми и не были связаны с гистопатологическими нарушениями. Отслаивание кожи, шелушение кожи, корки и язвы

хвоста с коррелирующими гистопатологическими изменениями отмечались в дозах ≥ 20 мг/кг/сут (примерно 3-кратное воздействие на человека на основе AUC при дозе 100 мг). Некротические поражения хвоста наблюдались на уровне ≥ 80 мг/кг/сут. Поражения кожи у обезьян, получавших лечение, не были обратимыми при введении доз 160 мг/кг/сут в течение 4-недельного периода восстановления.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Одна таблетка содержит:

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере, по 2 или 4 блистера в картонной коробке вместе с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Novartis Pharma AG / Новартис Фарма АГ,
Лихтштрассе, 35, 4056 Базель, Швейцария.

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь;

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т. Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1

Телефон: +375173600365

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

Представитель в Республике Армения - ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051 г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +37411519070

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№ 10510/16/22 (Республика Беларусь)

№ 19791 (Республика Армения)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

30.11.2010 (Республика Беларусь)

29.10.2010 (Республика Армения)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

11. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.