ВИЛГАЛИН МЕТ

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Вилгалин Мет.
Международное непатентованное название: вилдаглиптин + метформин.
Лекарственная форма:
таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав:
Вилгалин Мет 50 мг/500 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Вилдаглиптин 50 мг
Метформина гидрохлорид BP 500 мг
Вспомогательные вещества q.s.
Красители: диоксид титана BP, оксид железа (желтый) USP NF

Вилгалин Мет 50 мг/850 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Вилдаглиптин 50 мг
Метформина гидрохлорид BP 850 мг
Вспомогательные вещества q.s.
Красители: диоксид титана BP, оксид железа (желтый) USP NF

Вилгалин Мет 50 мг/1000 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
Вилдаглиптин 50 мг
Метформина гидрохлорид BP 1000 мг
Вспомогательные вещества q.s.
Красители: диоксид титана BP, оксид железа (желтый) USP NF
Фармакотерапевтическая группа:
гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (дипептидил-пептидазы-4-ингибитор + бигуанид).
Код АТХ: A10BD08.
Фармакологическое действие:
Препарат Вилгалин Мет представляет собой комбинацию двух сахароснижающих средств с различными механизмами действия для улучшения гликемического контроля у пациентов с диабетом 2 типа: вилдаглиптина из класса ингибиторов дипептидилпептидазы–4 (ДПП-4) и метформина гидрохлорида из класса бигуанидов.
Вилдаглиптин является представителем класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы и сильным селективным ингибитором дипептидилпептидазы–4 (ДПП–4), предназначенным для улучшения гликемического контроля. В результате угнетения ДПП–4 возрастают уровни эндогенных инкретиновых гормонов ГПП–1 (глюкагон-подобного пептида–1) и ГИП (глюкозозависимого инсулинотропного полипептида) натощак и после приема пищи.
Метформина гидрохлорид снижает продукцию глюкозы в печени, подавляет всасывание глюкозы в кишечнике и улучшает чувствительность к инсулину путем повышения периферического захвата и утилизации глюкозы. Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена путем воздействия на гликогенсинтетазу и увеличения транспортной способности некоторых мембранных переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).
Препарат Вилгалин Мет
Эффективность и безопасность отдельных компонентов препарата установлены ранее, при этом комбинированное применение данных отдельных компонентов препарата изучено на предмет эффективности и безопасности в клинических исследованиях. Данные исследования установили дополнительное преимущество вилдаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых лечение метформина гидрохлоридом не позволяло достичь адекватного контроля.
Фармакодинамика:
Вилдаглиптин
Прием вилдаглиптина приводит к быстрому и полному подавлению активности ДПП–4. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа вилдаглиптин подавляет активность фермента ДПП–4 на протяжении 24 ч. Путем увеличения эндогенных уровней инкретиновых гормонов, вилдаглиптин повышает чувствительность бета–клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина. Вилдаглиптин в дозе 50 мг или 100 мг в сутки значительно улучшает показатели функции бета–клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Выраженность этого эффекта зависит от исходной степени нарушения функции бета–клеток, у лиц, не страдающих сахарным диабетом (с нормальным уровнем глюкозы) вилдаглиптин не усиливает секрецию инсулина и не снижает уровень глюкозы.
Увеличивая уровень эндогенного ГПП–1, вилдаглиптин повышает чувствительность альфа–клеток к глюкозе, что приводит к улучшению контроля секреции глюкагона посредством глюкозозависимого механизма. В свою очередь, подавление избыточной секреции глюкагона в ответ на прием пищи способствует снижению инсулинорезистентности.
Увеличение соотношения инсулин/глюкагон во время гипергликемии приводит к повышению уровня инкретинов и снижению выработки натощак и постпрандиальной продукции глюкозы в печени, благодаря чему достигается снижение гликемии.
Задержка опорожнения желудка, являющаяся одним из известных эффектов повышения уровня ГПП–1, во время лечения вилдаглиптином не наблюдалась. Кроме того, при применении вилдаглиптина наблюдалось снижение уровня постпрандиальной липемии, не связанное с опосредованным инкретинами улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы.
Метформина гидрохлорид
Метформина гидрохлорид улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, снижая как базальный, так и постпрандиальный уровни глюкозы в плазме. В отличие от препаратов сульфонилмочевины метформина гидрохлорид не вызывает гипогликемию ни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ни у здоровых лиц (за исключением особых обстоятельств) и не приводит к повышению уровня инсулина. Во время лечения метформина гидрохлоридом секреция инсулина остается неизменной, а базальный и стимулированный уровни инсулина в плазме могут даже снижаться.
Метформина гидрохлорид оказывает благоприятное действие на обмен липидов, не зависящее от его сахароснижающего эффекта. Метформина гидрохлорид в терапевтических дозах снижает уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов.
Фармакокинетика:
Всасывание:
Вилдаглиптин.
После приема внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, его концентрация в плазме достигает пикового уровня через 1,75 ч. При приеме препарата одновременно с пищей скорость его всасывания слегка снижается, о чем свидетельствует снижение его пиковой концентрации в плазме на 19%, и увеличение времени достижения пиковой концентрации до 2,5 ч. Вместе с тем прием пищи не влияет на степень всасывания препарата и его общую экспозицию (AUC).
Метформина гидрохлорид.
При приеме внутрь натощак 500 мг метформина гидрохлорида его абсолютная биодоступность составляет около 50–60%. В исследованиях, основанных на однократном пероральном приеме таблетированного препарата метформина гидрохлорида в дозе от 500 мг до 1500 мг и от 850 мг до 2550 мг, было установлено, что фармакокинетические параметры метформина гидрохлорида не пропорциональны введенной дозе, что обусловлено скорее ухудшением всасывания препарата с увеличением дозы, чем изменением скорости его выведения. Прием пищи снижает степень всасывания и, в меньшей степени, скорость всасывания метформина гидрохлорида, о чем свидетельствует снижение средней пиковой концентрации препарата в плазме (Cmax) приблизительно на 40%, снижение площади под кривой "концентрация–время" (AUC) на 25% и увеличение времени достижения пиковой концентрации в плазме (Tmax) на 35 мин. при однократном приеме 850 мг таблетированного метформина гидрохлорида одновременно с пищей по сравнению с приемом той же дозы препарата натощак. Клиническое значение этих наблюдений неизвестно.
Распределение:
Вилдаглиптин.
Степень связывания вилдаглиптина с белками плазмы низкая (9,3%), препарат равномерно распределяется между плазмой и красными клетками крови. После внутривенного введения средний объем распределения вилдаглиптина в равновесном состоянии (Vss) составляет 71 л, что свидетельствует о распределении во внесосудистом пространстве.
Метформина гидрохлорид.
После однократного приема внутрь 850 мг метформина гидрохлорида кажущийся объем распределения (V/F) в среднем составляет 654 ± 358 л. Метформина гидрохлорид почти не связывается с белками плазмы, в отличие от препаратов сульфонилмочевины, степень связывания с белками плазмы которых превышает 90%. Метформина гидрохлорид накапливается в эритроцитах, со временем его концентрация в эритроцитах возрастает. При применении обычного режима дозирования равновесная концентрация метформина гидрохлорида в плазме достигается за 24–48 ч и составляет обычно менее 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических испытаний даже при лечении максимальными дозами метформина гидрохлорида его максимальная концентрация в плазме не превышала 5 мкг/мл.
Биотрансформация/метаболизм:
Вилдаглиптин.
Метаболизм в печени является основным путем элиминации вилдаглиптина у человека, таким образом, выводится 69% введенной дозы. Основным метаболитом, в виде которого выводится 57% введенной дозы, является LAY151 — фармакологически неактивное соединение, образующееся в результате гидролиза цианогруппы, 4% введенной дозы вилдаглиптина выводится в виде метаболита, образующегося в результате гидролиза амидогруппы. Вилдаглиптин не метаболизируется с участием ферментов системы цитохрома Р450 в количествах, поддающихся количественной оценке. В опытах *in vitro* было продемонстрировано, что вилдаглиптин не ингибирует и не индуцирует ферменты системы цитохрома Р450.
Метформина гидрохлорид.
Метформин выводится с мочой в неизмененном виде. Метаболиты не были идентифицированы у людей.
Выведение:
Вилдаглиптин.
После приема внутрь вилдаглиптина, меченого [14C], около 85% дозы экскретируется с мочой, 15% — с калом. 23% принятой внутрь дозы выводится почками в неизмененном виде. При внутривенном введении здоровым лицам общий и почечный клиренс вилдаглиптина составляет 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. Средний период полувыведения препарата после внутривенного введения составляет около 2 ч. Период полувыведения после приема внутрь составляет около 3 ч и не зависит от дозы.
Метформина гидрохлорид.
В исследованиях, основанных на однократном внутривенном введении метформина гидрохлорида здоровым лицам, было продемонстрировано, что препарат экскретируется с мочой в неизмененном виде, не подвергается метаболическим превращениям в печени (метаболиты метформина у человека не обнаружены) и не выводится с желчью. Почечный клиренс метформина гидрохлорида приблизительно в 3,5 раза превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о том, что препарат выводится преимущественно путем секреции в почечных канальцах. После приема внутрь около 90% всосавшегося препарата выводится почками в течение первых 24 ч, период полувыведения препарата в плазме составляет приблизительно 6,2 ч. Период полувыведения метформина гидрохлорида в крови составляет около 17,6 ч, что указывает на то, что препарат может накапливаться в эритроцитах.
Линейность:
Вилдаглиптин быстро всасывается и его абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляет 85%. В терапевтическом интервале доз пиковая концентрация вилдаглиптина в плазме и площадь под кривой "плазменная концентрация–время" (AUC) приблизительно пропорциональны введенной дозе.
Фармакокинетика у отдельных категорий пациентов:
Ожирение:
Вилдаглиптин.
Зависимости фармакокинетических параметров вилдаглиптина от ИМТ обнаружено не было. Способность вилдаглиптина подавлять активность ДПП–4 также не зависела от ИМТ пациента.
Печеночная недостаточность:
Вилдаглиптин.
Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику вилдаглиптина изучалась у пациентов с нарушением печеночной функции легкой, средней и тяжелой степеней согласно классификации Child-Pugh (от 6 баллов по шкале Child-Pugh при легкой степени тяжести до 12 баллов при тяжелой степени) и у лиц с нормальной функцией печени. У пациентов с нарушением печеночной функции легкой и средней степени после однократного приема вилдаглиптина (100 мг) наблюдалось снижение системной экспозиции препарата (на 20% и 8% соответственно), в то время как у пациентов с тяжелой степенью нарушения печеночной функции этот показатель возрос на 22%. Максимальное изменение (увеличение либо снижение) системной экспозиции вилдаглиптина составляет около 30% от исходного уровня, что не рассматривается как клинически значимое. Не выявлено зависимости между тяжестью нарушения печеночной функции и величиной изменения системной экспозиции вилдаглиптина.
Не рекомендуется назначать вилдаглиптин пациентам с нарушением печеночной функции, в том числе в случаях, когда до начала лечения активность АЛТ или АСТ более чем в 2,5 раза превышает верхнюю границу нормы.
Метформина гидрохлорид.
Исследования фармакокинетики метформина гидрохлорида у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.
Нарушение функции почек:
Вилдаглиптин.
У пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной и тяжелой степени значение AUC вилдаглиптина возросло в среднем в 1,4; 1,7 и 2 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми лицами. Значение AUC метаболита LAY151 возросло в 1,6; 3,2 и 7,3 раза, для метаболита BQS867 значение возросло в среднем примерно в 1,5; 3 и 71,4; 2,7 и 7,3 раза у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушения функции почек, соответственно, при сравнении со здоровыми добровольцами. Ограниченные данные о пациентах с терминальной стадией почечной недостаточности указывают на то, что экспозиция вилдаглиптина схожа с таковой у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Концентрация LAY151 у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности была примерно в 2-3 раза выше, чем у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.
Выведение вилдаглиптина посредством гемодиализа носит ограниченный характер (3% в течение 3-4 часов гемодиализа, проведенного спустя 4 часа с момента принятия дозы).
Метформина гидрохлорид.
У пациентов со сниженной функцией почек (согласно показателю клиренса креатинина) наблюдается удлинение периода полувыведения метформина гидрохлорида в плазме и в крови, а также снижение почечного клиренса препарата, пропорциональное степени снижения клиренса креатинина.
Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста:
Вилдаглиптин.
У практически здоровых пожилых лиц (старше 70 лет) наблюдалось увеличение общей экспозиции вилдаглиптина (при приеме 100 мг препарата 1 раз в день) на 32% и пиковой концентрации в плазме — на 18% по сравнению со здоровыми лицами более молодого возраста (от 18 до 40 лет). Полагают, что эти изменения не имеют клинического значения. В исследованиях с участием пациентов данных возрастных групп способность вилдаглиптина подавлять активность ДПП–4 не зависела от возраста пациента.
Метформина гидрохлорид.
Согласно ограниченным данным, полученным в контролируемых фармакокинетических исследованиях, у здоровых лиц пожилого возраста общий клиренс метформина гидрохлорида снижен, период полувыведения пролонгирован и Cmax увеличена по сравнению с показателями у молодых здоровых лиц. Из этого следует, что наблюдаемое с увеличением возраста изменение фармакокинетических параметров метформина гидрохлорида в первую очередь связано с ухудшением функции почек.
Перед назначением препарата Вилгалин Мет пациентам старше 80 лет необходимо убедиться в сохранности функции почек путем определения клиренса креатинина.
Показания к применению:
- в качестве дополнения к диетотерапии и физическим упражнениям, с целью улучшения контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа при недостаточной эффективности монотерапии метформином или вилдаглиптином;
- в комбинации с сульфонилмочевиной (тройная терапия) в качестве дополнения к диетотерапии и физическим упражнениям с целью улучшения контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа у пациентов, ранее получавших терапию метформином и производными сульфонилмочевины без достижения адекватного контроля гликемии;
- в комбинации с инсулином в качестве дополнения к диетотерапии и физическим упражнениям с целью улучшения контроля гликемии при сахарном диабете 2 типа у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии.

Противопоказания:
- повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформина гидрохлориду или к любым другим компонентам препарата;
- диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек, такие как: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутривенное введение йодированных контрастных средств;
- острые или хронические заболевания, способные вызвать гипоксию тканей, такие как: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- нарушения функции печени;
- период грудного вскармливания.

Беременность и период лактации:
Имеется недостаточный опыт по применению препарата у беременных женщин, поэтому препарат Вилгалин Мет не должен применяться во время беременности.
Исследований по применению комбинации активных субстанций, входящих в состав препарата Вилгалин Мет, во время кормления грудью не проводилось. Метформин выводится с грудным молоком у человека. Поскольку неизвестно, выводится ли вилдаглиптин с грудным молоком у человека, препарат Вилгалин Мет не должен применяться у женщин, кормящих грудью.
Способ применения и дозы:
При использовании препарата при сахарном диабете 2 типа в качестве антигипергликемического средства его дозу подбирают индивидуально, с учетом эффективности и переносимости. При назначении препарата Вилгалин Мет не следует превышать максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).
Рекомендуемая начальная доза препарата Вилгалин Мет должна быть основана на состоянии пациента и/или соответствующей дозе вилдаглиптина и/или метформина гидрохлорида, которую пациент в настоящее время принимает. Во избежание побочных эффектов метформина гидрохлорида со стороны желудочно–кишечного тракта препарат Вилгалин Мет следует принимать во время еды.
В случае если доза препарата Вилгалин Мет была пропущена, то ее необходимо принять, как только пациент вспомнит об этом. Двойная доза не должна приниматься в один и тот же день.
- Для пациентов, чье состояние не контролируется надлежащим образом при монотерапии метформином, начальная доза препарата Вилгалин Мет должна обеспечивать применение 50 мг вилдаглиптина два раза в день (суточная доза 100 мг) и дозу метформина, принимаемую пациентом ранее.
- Для пациентов, которые переходят с комбинированного лечения вилдаглиптином и метформином в виде отдельных препаратов Вилгалин Мет должен приниматься, основываясь на дозе вилдаглиптина или метформина, которые уже принимаются пациентом.
- Для пациентов, чье состояние не контролируется надлежащим образом на двойной комбинации с метформином и сульфонилмочевиной, доза препарата Вилгалин Мет должна обеспечивать применение 50 мг вилдаглиптина два раза в день (суточная доза 100 мг) и дозу метформина, принимаемую пациентом ранее. Если препарат Вилгалин Мет принимается в комбинации с сульфонилмочевиной, следует рассмотреть возможность назначения более низких доз сульфонилмочевины для снижения риска развития гипогликемии.
- Для пациентов, чье состояние не контролируется надлежащим образом на двойной комбинации с инсулином и максимальной переносимой дозой метформина, доза препарата Вилгалин Мет должна обеспечивать применение 50 мг вилдаглиптина два раза в день (суточная доза 100 мг) и дозу метформина, принимаемую пациентом ранее.

Безопасность и эффективность вилдаглиптина и метформина в составе трехкомпонентной комбинированной терапии с тиазолидиндионом не установлена.
Пациенты с нарушением функции почек:
Коррекция дозы препарата Вилгалин Мет может потребоваться пациентам с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 60 - 90 мл/мин (это может быть рассчитано по формуле Кокрофта-Голта, исходя из уровней креатинина в сыворотке крови). Препарат Вилгалин Мет противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <60 мл/мин.
Пациенты с нарушением функции печени:
Не рекомендуется назначать препарат Вилгалин Мет пациентам с клиническими или лабораторными проявлениями печеночной недостаточности, в том числе в случаях, когда перед началом лечения активность АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.
Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет):
Поскольку метформин экскретируется почками, а в пожилом возрасте имеется тенденция к снижению их функции, необходимо регулярно контролировать функциональное состояние почек во время лечения препаратом Вилгалин Мет пациентов этой возрастной категории. Дозировка препарата Вилгалин Мет для пожилых пациентов ≥ 65 лет должна быть скорректирована, основываясь на функции почек.
Педиатрические пациенты:
Безопасность и эффективность применения препарата Вилгалин Мет у детей не установлены. Поэтому не рекомендуется назначать препарат Вилгалин Мет пациентам младше 18–летнего возраста.
Побочные действия:
Представленные ниже данные относятся к применению вилдаглиптина и метформина в монотерапии и в комбинации.
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.
Для оценки частоты развития нежелательных явлений (НЯ) использовались следующие критерии: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные случаи.
Нежелательные реакции, возможно связанные с применением комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином (частота развития которых в группе вилдаглиптина и метформина отличалась от таковой на фоне применения плацебо и метформина более чем на 2%), представлены ниже.
Со стороны нервной системы: часто — головная боль, головокружение, тремор.
При применении вилдаглиптина в комбинации с метформином в различных дозах гипогликемия отмечалась в 0,9% случаев (для сравнения в группе плацебо в комбинации с метформином — в 0,4%).
Со стороны ЖКТ частота НЯ на фоне комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином составляла 12,9%. При применении метформина подобные НЯ отмечались у 18,1% пациентов.
В группах пациентов, получавших метформин в комбинации с вилдаглиптином, нарушения со стороны ЖКТ отмечались с частотой 10–15%, а в группе пациентов, получавших метформин в комбинации с плацебо, — с частотой 18%.
Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили какие-либо дополнительные отклонения профиля безопасности или непредвиденные риски при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.
Изучение применения комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве стартовой терапии при сахарном диабете типа 2 не выявило риски и дополнительные данные по безопасности применения.
Применение вилдаглиптина одновременно с инсулином:
В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него частота отмены терапии в связи с развитием побочных реакций составила 0,3% в группе вилдаглиптина, при этом в группе плацебо случаев отмены терапии не было.
Частота гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (14% в группе вилдаглиптина и 16,4% в группе плацебо). В группе вилдаглиптина отмечены случаи гипогликемии тяжелой степени у 2 пациентов, в группе плацебо — у 6.
На момент завершения исследования препарат не оказывал влияние на среднюю массу тела (масса тела увеличена на 0,6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, а в группе плацебо изменения не отмечены).
НЯ у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с инсулином (с метформином или без него), представлены ниже.
Со стороны нервной системы: часто — головная боль.
Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто — диарея, метеоризм.
Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипогликемия.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — озноб.
При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины:
Случаи отмены препарата, связанные с развитием НЯ в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечены не были. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота НЯ составила 0,6%.
Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5,1% в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1,9% в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен один эпизод гипогликемии тяжелой степени.
На момент завершения исследования значимое влияние на массу тела выявлено не было (+0,6 кг в группе вилдаглиптина и −0,1 кг в группе плацебо).
НЯ у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, представлены ниже.
Со стороны нервной системы: часто — головокружение, тремор.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто — утомляемость.
Со стороны обмена веществ и питания: часто — гипогликемия.
Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — гипергидроз.
При применении вилдаглиптина в качестве монотерапии:
Со стороны нервной системы: часто — головокружение; нечасто — головная боль.
Со стороны ЖКТ: нечасто — запор.
Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — кожная сыпь.
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — артралгия.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — периферические отеки.
При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином не отмечалось клинически значимое повышение частоты вышеуказанных НЯ, отмечавшихся при приеме вилдаглиптина.
На фоне монотерапии вилдаглиптином или метформином частота развития гипогликемии составляла 0,4% (нечасто).
Монотерапия вилдаглиптином и комбинированное лечение вилдаглиптин + метформин не оказывали влияние на массу тела пациентов.
Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили какие-либо дополнительные отклонения профиля безопасности или непредвиденные риски при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.
Постмаркетинговые исследования
В постмаркетинговый период выявлены следующие побочные реакции (поскольку данные сообщаются в добровольном порядке от популяции неопределенного размера, достоверно определить частоту развития данных НЯ не представляется возможным, в связи с чем они классифицированы как частота неизвестна): гепатит (обратим при прекращении терапии), крапивница, панкреатит, буллезное и эксфолиативное поражения кожи.
При применении метформина в монотерапии:
Со стороны обмена веществ и питания: очень часто — снижение аппетита; очень редко — лактат-ацидоз.
Со стороны ЖКТ: очень часто — метеоризм, тошнота, рвота, диарея, боль в животе; часто — дисгевзия.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит.
Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко — кожные реакции (в частности эритема, зуд, крапивница).
Лабораторные и инструментальные данные: очень редко — уменьшение всасывания витамина B12, изменение показателей функции печени.
Уменьшение всасывания витамина B12 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 B12 у пациентов с мегалобластной анемией.
Отдельные случаи гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после его отмены.
Передозировка:
Вилдаглиптин.
Симптомы: при применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах, редко — легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение концентрации липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей с парестезиями и повышением концентрации КФК, АЛТ, С-реактивного белка и миоглобина. 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.
Метформина гидрохлорид.
Существуют сообщения о случаях передозировки метформина гидрохлорида, в том числе при приеме препарата в дозах свыше 50 г. При этом наблюдалась гипогликемия, однако ее причинная взаимосвязь с метформина гидрохлоридом установлена не была. Приблизительно в 32% случаев передозировка метформина гидрохлорида сопровождалась лактоацидозом. В условиях стабильной гемодинамики метформина гидрохлорид выводится путем диализа, при этом его клиренс достигает 170 мл/мин. Поэтому при подозрении на передозировку метформина гидрохлорида для очищения кровотока от препарата может быть использован гемодиализ.
В случае передозировки в соответствии с имеющимися симптомами должно быть назначено поддерживающее лечение.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:
Во время одновременного применения вилдаглиптина (100 мг 1 раз в день) и метформина гидрохлорида (1000 мг 1 раз в день) клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Взаимодействие каждого из компонентов препарата Вилгалин Мет с другими лекарственными средствами было тщательно изучено.
Вилдаглиптин.
Вилдаглиптин имеет низкий потенциал развития лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом ферментов системы цитохрома P (CYP) 450, а также не ингибирует и не индуцирует ферменты CYP 450, взаимодействие вилдаглиптина с другими лекарственными средствами, являющимися субстратами, ингибиторами или индукторами этой ферментной системы, маловероятно.
Вилдаглиптин не влияет на метаболический клиренс препаратов, метаболизирующихся с участием CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 и CYP 3A4/5. Были выполнены исследования по взаимодействию вилдаглиптина с лекарственными средствами, часто назначаемыми при сахарном диабете 2 типа, а также с препаратами, имеющими узкий терапевтический диапазон. В результате этих исследований клинически значимых взаимодействий вилдаглиптина с другими пероральными сахароснижающими препаратами (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформина гидрохлоридом), амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном и варфарином обнаружено не было.
Как в случае и с другими противодиабетическими лекарственными средствами, гипогликемическое действие вилдаглиптина может быть ослаблено такими веществами как тиазиды, кортикостероиды, тиреоидные средства и симпатомиметики.
Метформина гидрохлорид.
Относительно фармакокинетических взаимодействий метформина известно следующее:
Фуросемид – Фуросемид увеличивает Cmax и AUC метформина, почечный клиренс метформина при этом остается неизменным. Метформин снижает Cmax и значение AUC фуросемида, не оказывая влияния на почечный клиренс последнего.
Нифедипин — Нифедипин ускоряет всасывание, увеличивает Cmax и AUC метформина, а также усиливает его экскрецию с мочой. Метформин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику нифедипина.
Глибурид — Глибурид не влияет на фармакокинетические и фармакодинамические параметры метформина. При одновременном применении метформина и глибурида наблюдали снижение Cmax и AUC глибурида, однако выраженность этого эффекта варьировала в широких пределах. Клиническое значение полученных данных неясно.
Катионные препараты — Катионные препараты (такие как амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), которые выводятся путем секреции в почечных канальцах, теоретически могут влиять на фармакокинетику метформина по причине конкуренции за общие транспортные системы канальцев почек. Циметидин увеличивает концентрацию метформина в плазме/крови и AUC на 60% и 40% соответственно. Метформин не влияет на фармакокинетику циметидина. Несмотря на то, что возможность подобных лекарственных взаимодействий остается теоретической (за исключением циметидина), при назначении метформина совместно с вышеперечисленными препаратами рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациента и контролировать дозы обоих препаратов.
Прочие препараты — Некоторые лекарственные средства могут вызывать гипергликемию и, вследствие этого, декомпенсацию сахарного диабета. Подобным эффектом обладают тиазиды и прочие диуретики, кортикостероиды, фенотиазины, препараты тиреоидных гормонов, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы кальциевых каналов и изониазид. При назначении или отмене этих препаратов пациентам, получающим метформин, необходимо часто контролировать уровень глюкозы крови и своевременно корректировать дозу метформина.
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут уменьшить уровень глюкозы в крови. Рекомендован надлежащий мониторинг контроля уровня глюкозы и, при необходимости, коррекция дозы антигипергликемического препарата при одновременном применении с другими лекарственными средствами или в случае их отмены.
Пациенты, получающие метформин (одну из активных субстанций, входящую в состав препарата Вилгалин Мет), имеют повышенный риск развития лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации (особенно на фоне длительного периода голодания, истощения или печеночной недостаточности). Следует избегать приема алкоголя и алкогольсодержащих препаратов во время лечения препаратом Вилгалин Мет.
Особые указания:
Препарат Вилгалин Мет не заменяет инсулин при состояниях, требующих лечения инсулином. Препарат Вилгалин Мет не следует назначать пациентам с сахарным диабетом 1 типа и диабетическим кетоацидозом.
Лактоацидоз:
Лактоацидоз является очень редким, но серьезным метаболическим осложнением, развивающимся вследствие накопления метформина. Согласно имеющимся сообщениям, во время лечения метформином лактоацидоз возникал преимущественно у пациентов с сахарным диабетом, сопровождающимся выраженной почечной недостаточностью. Частота возникновения лактоацидоза может и должна быть снижена путем выявления у пациентов прочих сопутствующих факторов риска, таких как плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, а также любые состояния, сопровождающиеся гипоксией.
Диагностика лактоацидоза:
Лактоацидоз характеризуется наличием ацидотического дыхания, болей в животе и гипотермии с последующим развитием комы. При лабораторном обследовании определяются снижение pH крови, повышение уровня лактата свыше 5 ммоль/л, увеличение анионной разницы и соотношения лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз препарат должен быть отменен, а пациент немедленно госпитализирован.
Нарушение функции печени:
Не рекомендуется назначать вилдаглиптин пациентам с нарушением функции печени, в том числе в случаях, когда до начала лечения уровни АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы.
Контроль активности ферментов печени:
Сообщалось о редких случаях нарушения функции печени (в том числе развития гепатита) во время лечения вилдаглиптином. Это осложнение, как правило, протекало бессимптомно и без остаточных явлений, функциональные пробы печени после отмены препарата возвращались к норме. До начала лечения препаратом Вилгалин Мет следует оценить функциональное состояние печени пациента.
На протяжении первого года лечения препаратом Вилгалин Мет следует контролировать функциональные пробы печени каждые 3 месяца и далее периодически. При выявлении повышенной активности трансаминаз пациенту должно быть выполнено повторное исследование для подтверждения полученного результата, впоследствии необходим частый контроль функциональных проб печени до их нормализации. В случае если возобновляется повышение активности АЛТ или АСТ, превышающее верхнюю границу нормы в 3 раза или более, лечение препаратом Вилгалин Мет рекомендуется прекратить. При возникновении желтухи или других признаков нарушения функции печени пациент должен прекратить прием препарата Вилгалин Мет и немедленно обратиться к врачу. В случае, если препарат Вилгалин Мет был отменен по причине развития побочных эффектов со стороны печени, не следует возобновлять лечение этим препаратом после нормализации функциональных проб печени.
Сердечная недостаточность:
Клиническое исследование применения вилдаглиптина у пациентов с ХСН класса I-III по NYHA показало, что лечение вилдаглиптином не влияет на функцию левого желудочка или на прогрессирование уже имеющейся ХСН по сравнению с плацебо. Клинический опыт у пациентов с ХСН класса III по NYHA, принимавших вилдаглиптин, по-прежнему ограничен и имеет неопределенные результаты.
Опыт применения вилдаглиптина в клинических испытаниях у пациентов с ХСН класса IV по NYHA отсутствует, поэтому его применение у таких пациентов не рекомендуется.
Нарушения со стороны кожи:
Поскольку в постмаркетинговом опыте сообщалось о случаях буллезных и эксфолиативных поражений кожи, рекомендуется регулярный мониторинг состояния кожи пациентов на наличие нарушений, таких как волдыри или изъязвления.
Панкреатит:
Поскольку в постмаркетинговом опыте сообщалось о случаях панкреатита, следует проинформировать пациента о характерном симптоме острого панкреатита: постоянной сильной боли в животе. Наблюдалось исчезновение симптомов панкреатита после прекращения приема вилдаглиптина. В случае подозрения на панкреатит, вилдаглиптин следует отменить.
Контроль функционального состояния почек:
Известно, что метформина гидрохлорид экскретируется, главным образом, почками, поэтому с увеличением степени тяжести почечной недостаточности риск накопления метформина гидрохлорида в организме, как и риск развития лактоацидоза, возрастает. Поскольку функция почек может с возрастом ухудшаться, необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Вилгалин Мет лицам пожилого возраста, применять наименьшие дозы, обеспечивающие адекватный сахароснижающий эффект, и регулярно контролировать функциональное состояние почек. Особые меры предосторожности следует соблюдать в случаях, когда пациент находится под воздействием дополнительных факторов, что может приводить к нарушению функции почек, например, в начальном периоде лечения гипотензивными средствами, диуретиками или НПВС. Перед началом лечения препаратом Вилгалин Мет необходимо убедиться, что у пациента сохранена функция почек, и впоследствии контролировать функциональные пробы почек не реже 1 раза в год, если они были в норме, и не реже 2–4 раз в год, если клиренс креатинина был на нижней границе нормы и у пожилых пациентов. Пациентов с подозрением на нарушение функции почек необходимо обследовать чаще.
При возникновении симптомов нарушения функции почек препарат Вилгалин Мет должен быть отменен.
Применение одновременно с лекарственными средствами, влияющими на функцию почек или фармакокинетику метформина гидрохлорида:
Следует соблюдать меры предосторожности при назначении препарата Вилгалин Мет одновременно с лекарственными средствами, потенциально влияющими на функцию почек, вызывающими значимые изменения гемодинамики либо влияющими на фармакокинетику метформина гидрохлорида, такими как катионные препараты, выводящиеся путем секреции в почечных канальцах.
Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ:
При необходимости выполнения пациенту радиологических исследований, предполагающих внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ, препарат Вилгалин Мет должен быть временно отменен, поскольку эти препараты могут приводить к острому нарушению функции почек и увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты должны прекратить принимать препарат Вилгалин Мет непосредственно перед таким исследованием или заблаговременно, и возобновлять применение не ранее, чем через 48 часов, и только в том случае, если повторно определенные после процедуры функциональные пробы почек находятся в пределах нормы.
Состояния, сопровождающиеся гипоксией:
Сердечно-сосудистый коллапс (шок), острая застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, сопровождающиеся гипоксемией, могут приводить к развитию лактоацидоза, а также вызывать преренальную азотемию. При возникновении подобных состояний во время лечения препаратом Вилгалин Мет препарат должен быть немедленно отменен.
Хирургические вмешательства:
Препарат не следует назначать за 48 часов перед хирургическими операциями, проводимыми под общей анестезией, и в течение 48 часов после их проведения.
Прием алкоголя:
Известно, что алкоголь усиливает влияние метформина гидрохлорида на метаболизм лактата. Пациенты должны быть предупреждены, что они не должны злоупотреблять алкоголем во время лечения препаратом Вилгалин Мет.
Влияние на уровень витамина B12:
Во время лечения метформином, являющимся одним из компонентов препарата Вилгалин Мет, приблизительно у 7% пациентов наблюдалось бессимптомное снижение уровня витамина B12 в сыворотке крови.
Это отклонение крайне редко сопровождалось анемией и быстро исчезало после отмены метформина гидрохлорида и/или после назначения витамина B12. Рекомендуется контролировать лабораторные показатели крови у пациентов, получающих препарат Вилгалин Мет, не реже 1 раза в год, в случае обнаружения любых выраженных отклонений от нормы должно быть назначено соответствующее обследование и лечение. Пациенты определенной категории (например, при недостаточном содержании в рационе витамина B12 или кальция, а также нарушении всасывания этих веществ) предрасположены к снижению уровня витамина B12. У таких пациентов оправдан регулярный (как минимум 1 раз в 2–3 года) контроль уровня витамина B12 в сыворотке.
Изменение клинического состояния у пациентов с контролируемым сахарным диабетом 2 типа:
Пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее хорошо контролируемым при помощи препарата Вилгалин Мет, при развитии отклонений от нормы в лабораторных показателях (особенно, если симптомы слабо выражены или не установлен диагноз), необходимо как можно быстрее обследовать пациента на предмет кетоацидоза и/или лактоацидоза. В случае обнаружения любой из этих форм ацидоза препарат Вилгалин Мет должен быть немедленно отменен, а пациенту назначено соответствующее лечение.
Гипогликемия:
У пациентов, получающих только препарат Вилгалин Мет, гипогликемия обычно не возникает, однако это возможно при недостаточно калорийном питании, в случае, если при интенсивных физических нагрузках энергетические потери не восполняются пищей, при приеме алкоголя. Предрасположены к развитию гипогликемии лица пожилого возраста, ослабленные или плохо питающиеся пациенты, пациенты с недостаточностью коры надпочечников, гипопитуитаризмом или алкогольной интоксикацией. У лиц пожилого возраста и пациентов, получающих бета–адреноблокаторы, распознавание гипогликемии может быть затруднено.
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) вызывают гипогликемию. Пациенты, принимающие вилдаглиптин в комбинации с ПСМ, могут быть подвержены риску развития гипогликемии. Для снижения риска развития гипогликемии следует рассмотреть возможность назначения более низких доз ПСМ.
Декомпенсация сахарного диабета:
У пациентов со стабильным медикаментозным контролем гликемии стрессовые воздействия, такие как лихорадка, травмы, инфекции, хирургические вмешательства, могут вызывать временную декомпенсацию сахарного диабета. В подобных случаях может возникнуть необходимость во временной отмене препарата Вилгалин Мет и назначении инсулина. После купирования симптомов острой декомпенсации лечение препаратом Вилгалин Мет может быть возобновлено.
Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или другими потенциально опасными механизмами:
Исследований о влиянии на способность управлять автотранспортом или механизмами не проводилось. Пациентам, у которых может возникнуть головокружение, как неблагоприятная реакция, следует избегать управления автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.
Форма выпуска:
Вилгалин Мет 50 мг/ 500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг: 10 таблеток в каждом блистере алу-алу.
3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.
Условия хранения:
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности:
Указано на упаковке.
Не использовать по истечении срока годности.
Условия отпуска:
По рецепту врача.

Произведено для:
BELINDA Laboratories
Лондон, Великобритания
Производитель:
Эксемед Фармасьютикалс
Участок № 133/1 и 133/2, G.I.D.C.,
Сельвас Роуд, Вапи - 396195, район - Валсад,
штат Гуджарат, Индия